LES INCONTOURNABLES

René Caquet

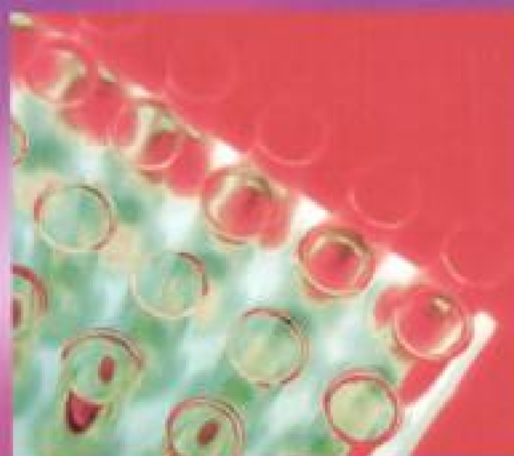
250 examens de laboratoire

Prescription et interprétation

10ᵉ édition




- Prélèvement
- Valeurs de référence
- Orientations diagnostiques






MASSON

Hidden page

250 EXAMENS DE LABORATOIRE

Prescription et interprétation

René Caquet

10e édition





ISBN : 978-2-294-70061-3

Elsevier Masson S.A.S. – 62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux Cedex

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS

Depuis longtemps, l'examen clinique ne se termine pas au cabinet du médecin ou au lit du malade, mais au laboratoire ou dans les salles d'imagerie.

Les examens de laboratoire que, fort curieusement, on appelle parfois « complémentaires » – alors qu'ils sont si souvent indispensables – trouvent les bactéries et les cellules anormales, détectent les anticorps, évaluent le fonctionnement des organes, scrutent le milieu intérieur examinent les gènes. Comment s'en passer ?

Notre pays dispose d'un réseau d'excellents laboratoires publics et privés bien équipés qui se soumettent aux contrôles de qualité les plus stricts ainsi que de biologistes d'une particulière qualité. C'est une sacrée chance pour nous les cliniciens.

Mais un résultat aussi rigoureusement établi soit-il, aussi performant soit-il, doit être interprété à la lumière des données cliniques certes, mais aussi de la technique utilisée par le laboratoire, et des données de la littérature exprimant le mieux l'opinion scientifique.

Ce petit livre souhaite aider le clinicien dans cette tâche. Se voulant instrument de pratique quotidienne, il est volontairement schématique et ne prétend pas à l'exhaustivité. Il cherche simplement à traduire au mieux la pratique de la médecine interne générale, celle de ville, comme celle de l'hôpital.

Son objectif serait atteint s'il pouvait aider à mieux comprendre, à mieux interpréter pour mieux soigner.

René Caquet
Professeur honoraire à l'Université Paris XI
Médecin honoraire de l'hôpital de Bicêtre

Hidden page

EXAMENS DE LABORATOIRE : VALEURS NORMALES

Sang

Paramètre	**Unités traditionnelles**	**Unités SI**
Acide urique	40 à 60 mg/L	240 à 360 µmol/L
ACTH (à 8 heures du matin)	< 50 ng/L	10 pmol/L
Albumine	35 à 45 g/L	
Ammoniaque (sang artériel)	< 0,5 mg/L	< 15 µmol/L
Amylase	8 à 16 UW/mL	10 à 45 UI/L
Apolipoprotéine A1	1,20 à 1,80 g/L	
Bicarbonates (adulte)	22 à 26 mEq	ou mmol/L
Bilirubine	< 10 mg/L	< 18 mmol/L
Calcium	95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
Cholestérol (adulte après 50 ans)	< 2 g/L	< 5 mmol/L
Cortisol (le matin)	50 à 200 µg/L	0,15 à 0,7 µmol/L
Créatinine (homme adulte)	7 à 15 mg/L	60 à 120 µmol/L
Fer (homme adulte)	90 µg/dL	15 µmol/L
Fibrinogène	2 à 4 g/L	
FSH (phase folliculaire)	2 à 10 UI/L	
Gamma GT	< 35 UI/L (sérum à 30 °C)	
Gaz du sang	(1 kPa = 7,5 torrs)	
• PaO_2 • SaO_2	90 à 100 torrs (mmHg) 95 à 98 %	12 à 13,3 kPa
• $PaCO_2$	38 à 42 torrs (mmHg)	5 à 5,6 kPa
Glucose	0,60 à 0,9 g/L	3,5 à 5 mmol/L
Haptoglobine	0,5 à 1,5 g/L	6 à 18 mmol/L
Hématocrite • Adulte	 0 37 à 0,54	

Paramètre	**Unités traditionnelles**	**Unités SI**
• Nouveau-né	0,56	
Hémoglobine (adulte)	> 12 g/dL	
Immunoglobuline IgG	8 à 12 g/L	
Immunoglobuline IgM	1 à 2,4 g/L	
Ionogramme		
1) Anions (155 mEq)		
• Chlorures	100 à 110 mEq/L	(ou mmol/L)
• Bicarbonates	22 à 26 mEq/L	22 à 26 mmol/L
• Sulfates et anions organiques	16 mg/L	7 mEq/L
• Protéines	75 mg/L	6 mEq/L
2) Cations (155 mEq)		
• Sodium	137 à 143 mEq/L	(ou mmol/L)
• Potassium	3,5 à 4,5 mEq/L	(ou mmol/L)
• Calcium	95 à 105 mg/L	2,2 à 2,6 mmol/L
LDH (adulte)	100 à 240 UI/L	100 à 240 UI/L
Magnésium (sérum)	18 à 22 mg/L	0,75 à 0,9 mmol/L
Orosomucoïde	0,4 à 1,3 g/L	10 à 30 µmol/L
pH (sang artériel)	7,38 à 7,42	
Phosphatases alcalines	40 à 150 UI/L (à 30 °C)	
Phosphore (adulte)	25 à 50 mg/L	0,8 à 1,16 mmol/L
Protéines sériques totales	3 à 80 g/L	
Protéines sériques (électrophorèse)		
• Albumine	60 % (43 g/L)	
• Alpha-1-globulines	2,5 à 6 % (3 g/L)	
• Alpha-2-globulines	6 à 10 % (6 g/L)	
• Bêtaglobulines	10 à 15 % (9 g/L)	
• Gammaglobulines	14 à 20 % (12 g/L)	
Temps de Quick	80 à 100 %	12 à 15 s
Testostérone (homme adulte)	4 à 8 µg/L	4 à 28 nmol/L

Paramètre	Unités traditionnelles	Unités SI
Transaminases		
• ASAT (TGO)	5 à 30 UI/L (à 30 °C)	
• ALAT (TGP)	5 à 35 UI/L (à 30 °C)	
Triglycérides (adulte)	0,50 à 1,30 g/L	0,55 à 1,48 mmol/L
Urée (adulte)	0,15 à 0,50 g/L	2,5 à 8,3 mmol/L
VS Après 1 heure	3 à 8 mm	

Urine

Paramètre	Unités traditionnelles	Unités SI
Acide urique	0,400 à 0,650 g/L	1,8 à 4,8 mmol/24 h
Acide vanylmandélique (adulte)	1 à 6 mg/24 h	5 à 30 mmol/24 h
Calcium	0,100 à 0,250 g/24 h	2,5 à 6,5 mmol/24 h
Clairance de la créatinine endogène		
• Homme	120 ± 20 mL/min	
• Femme	115 ± 16 mL/min	
Créatinine	0,8 à 2 g/24 h	9 à 18 mmol/24 h
HLM		
• Hématies	< 5 000	
• Leucocytes	< 5 000	
pH	4,6 à 8	
Phosphore	0,6 à 1 g/24 h	20 à 48 mmol/24 h
Potassium	40 à 100 mEq/24 h	40 à 100 mmol/24 h
Sodium	100 à 300 mEq/24 h	100 à 300 mmol/24 h
Urée	15 à 30 g/24 h	250 à 500 mmol/24 h

Liquide céphalo-rachidien

Paramètre	Valeurs normales
Cytologie	< 3 à 5 cellules/mm^3
Glucose	la moitié de la glycémie
Protéines (région lombaire)	0,30 à 0,50 g/L

Numération globulaire normale (SI)

Paramètre	Valeurs normales
Hématies	
• Homme	4,5 à 6 téra/L
• Femme	4 à 5,4 téra/L
• Enfant (> 1 an)	3,6 à 5 téra/L
Leucocytes	
• Homme	4 à 10 G/L
• Femme	4 à 10 G/L
• Enfant	4 à 12 G/L
Plaquettes	150 à 500 G/L

Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs légèrement différentes de celles proposées ici, qui correspondent à 95 % de la population générale.

Numération et formule sanguine normale en fonction de l'âge

Paramètre	Homme adulte	Femme	Enfant	Nouveau-né
Nombre de globules rouges (10^{12}/L)	4,5 à 6	4 à 5,4	3,6 à 5	5 à 6
Hémoglobine (g/dL)	13 à 18	12 à 17	12 à 16	14 à 20
Hématocrite	0,40 à 0,54	0,37 à 0,47	0,36 à 0,44	0,44 à 0,60
VGM (µm^3)	85 à 95	85 à 95	70 à 85	100 à 110

CCMH (g/dL)	32 à 36	32 à 36	32 à 36	32 à 36
TCMH (pg)	27 à 32	27 à 32	25 à 32	30 à 34
Nombre de leucocytes (10^9/L)	4 à 10	4 à 10	4 à 12	10 à 25
P. neutrophiles (10^9/L)	1,8 à 7	1,8 à 7		
P. éosinophiles (10^9/L)	< 0,5	< 0,5	< 0,5	< 1
P. basophiles (10^9/L)	0 à 0,05	0 à 0,05	0	0
Lymphocytes (10^9/L)	1,5 à 4	1,5 à 4	4 à 8	2 à 10
Monocytes (10^9/L)	0,1 à 1,2	0,1 à 1,2		
Nombre de plaquettes (10^9/L)	150 à 500	150 à 500	150 à 500	150 à 500

Hormones

Paramètre	**Valeurs normales**
FSH (femme) en dehors du pic	< 10 UI/L (10 mUI/mL)
LH (femme)	< 5 UI/L (5 mUI/mL)
FSH LH (homme)	3 à 7 UI/L
Prolactine	< 20 µg/L (20 ng/mL)
Estradiol	
• Phase folliculaire	50 ng/L (50 pg/mL)
• Phase lutéale	150 ng/L (150 pg/mL)
• Pic	250 ng/L (250 pg/mL)
Progestérone	
• Phase folliculaire	< 1 µg/L (< 1 ng/mL)
• Phase lutéale	> 10 µg/L (< 10 ng/mL)
Δ4 Androstènedione (femme)	< 3 µg/L (< 3 ng/mL)
Testostérone (femme)	< 0,65 µg/L (< 0,6 ng/mL)
FLU	20 à 100 µg/24 h
DHEA (homme)	2,5 à 10 µg/L
Thyroxine libre	8 à 28 ng/L
TSH	0,3 à 4 mU/L

ABRÉVIATIONS

α-1 AT alpha-1 antitrypsine
Ac anticorps
AC anticoagulant circulant
ACAN anticorps antinucléaire
ACAT anticorps antithyroïdien
ACE antigène carcino-embryonnaire
ACTH *Adrenocorticotrophic Hormone*
ADH hormone antidiurétique
ADN acide désoxyribonucléique
AFP alphafœtoprotéine
Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
Ag antigène
AGL acide gras libre
AHAI anémie hémolytique auto-immune
AINS anti-inflammatoire non stéroïdien
ALA acide Δ-aminolévulinique
ALAT alanine-aminotransférase
AMP Adénosine monophosphorique (acide)
Anaes Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (aujourd'hui HAS : Haute autorité de santé)
ANCA anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles
aPL anticorps antiphospholipide
APUD *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*
AREB anémie réfractaire avec excès de blastes
ARP activité rénine plasmatique
ASAT aspartate-aminotransférase
ASLO antistreptolysine O
AT antithrombine
ATP adénosine triphosphorique (acide)
AVC accident vasculaire cérébral
AVK antivitamine K
AVP arginine vasopressive

BAV bloc auriculo-ventriculaire
BBS Besnier-Bœck-Schaumann (maladie de)
BES bilan électrolytique sanguin
BGN bacille Gram négatif
BK bacille de Koch
BPCO brochopneumopathie chronique obstructive
BUN *Blood Urea Nitrogen*
BW Bordet-Wassermann (réaction de)

C1-INH inhibiteur de la C1-estérase
CA cancer antigène
Ca calcium
CBG *Cortisol Binding Globulin*
CBP cirrhose biliaire primitive
CCMH concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CD classe de différenciation
CDT transferrine carboxy-déficiente
CGMH concentration globulaire moyenne en hémoglobine
CIC complexes immuns circulants
CIVD coagulation intravasculaire disséminée
CK créatine-kinase
Cl chlore

CMB concentration minimale bactéricide
CMF cytométrie en flux
CMI Concentration minimale inhibitrice
CMV cytomégalovirus
CoA coenzyme A
CPK créatine-phosphokinase
CRF *Corticotropin Releasing Factor*
CRH *Corticotropin Releasing Hormone*
CRP C-réactive protéine
CST coefficient de saturation de la transferrine
CSS coefficient de saturation de la sidérophiline
CTF capacité totale de fixation
CTSS capacité totale de saturation de la sidérophilline
Cu cuivre

d dalton
DHA déhydroépiandrostérone
DHEA déhydroépiandrostérone
DO densité optique
DNID diabète non insulinodépendant.

EA *Early Antigen*
EAL exploration d'une anomalie lipidique
EBNA *Epstein-Barr Nuclear Antigen*
EBV *Epstein-Barr virus*
ECBU examen cytobactériologique des urines
EDTA acide éthylène diamine tétra-acétique
ELISA *Enzyme linked immunosorbent assay*
ENA antigène nucléaire soluble (*Extractible Nuclear Antigen*)
ENS énolase neurospécifique (*Neurospecific Enolase*)
ETEC *E. coli* entérotoxinogène
EPEC *E. coli* entéropathogène

FAB franco-américano-britannique (classification)
FAN facteur antinucléaire
FAST *Fluoro-allergosorbent test*
FDP *Fibrin Degradation Products* (en français : PDF)
fL femtolitre = 1×10^{-15} L
FLU cortisol libre urinaire
FR facteur rhumatoïde
FSH folliculostimuline
FSH-RF *FSH-Releasing Factor*
FSH-RH *FSH-Releasing Hormone*
FTA abs test *Fluorescent Treponema Antibody* absorption test

g gramme
GEU grossesse extra-utérine
GH *Growth Hormone*
GH-RF *GH – Releasing Factor*
GH-RH *GH – Releasing Hormone*
g/j gramme par jour
g/kg gramme par kilogramme de poids corporel
g/L gramme par litre
G6PD glucose-6-phosphate déshydrogénase
GNMP glomérulonéphrite membrano-proliférative primitive
GR globule rouge
GRF *Growth Releasing Factor*
GUT gonadrotrophine urinaire totale

HAV *Hepatitis A Virus*
Hb hémoglobine
HBPM héparine de bas poids moléculaire
HBV *Hepatitis B Virus*
HCG *Human Chorionic Gonadotropin*
HCV *Hepatitis C Virus*
HDL *High Density Lipoprotein*
HDV *Hepatitis D Virus*
HGH *Human Growth Hormone*
HGPO hyperglycémie provoquée par voie orale
5-HIA 5-hydroxy-indole-acétique
HIV *Human immunodeficiency virus*
HLA *Human leukocyte antigen*
HLM hématies-leucocytes par minute
HNF héparine non fractionnée
HPLC chromatographie liquide haute pression
HTA hypertension artérielle
HTLV *Human T-cell lymphoma virus*
HVG hypertrophie ventriculaire gauche

IC insuffisance cardiaque
ID intradermique
IDM infarctus du myocarde
IEC inhibiteur de l'enzyme de conversion
IFI immunofluorescence indirecte
Ig immunoglobuline
IGF Insulinlike Growth Factor
IHA inhibition de l'hémagglutination
IM intramusculaire
IMAO inhibiteur de la monoamine-oxydase
INH isoniazide
INR International Normalised Ratio
IV intraveineux
IRA insuffisance rénale aiguë
ISI index de sensibilité international

j jour

K potassium
kg kilogramme

L litre
LAL leucémie aiguë lymphoblastique
LAM leucémie aiguë myéloïde
LBA lavage broncho-alvéolaire
LCR liquide céphalo-rachidien
LDH lactico-déshydrogénase
LDL *Low Density Lipoprotein*
LEAD lupus aigu disséminé
LED lupus érythémateux disséminé
LH *Luteinizing Hormone*
LLC leucémie lymphoïde chronique
LMC leucémie myéloïde chronique
LMNH lymphome malin non hodgkinien

MAO Monoamine-oxydase
µ micro (10^{-6})
µg microgramme
µL microlitre
µmol micromole
mEq milliéquivalent
mg milligramme
Mg magnésium
min minute
mL millilitre
mm millimètre
mmHg millimètre de mercure
mmol millimole
MNI mononucléose infectieuse
mol mole
mOsm milliosmole

MST	maladie sexuellement transmissible
mU	milliunité
MU	million d'unités
mUI	milliunité internationale
MUI	million d'unités internationales
n	nano (10^{-9})
Na	sodium
NaCl	chlorure de sodium
NCEP	*National Cholesterol Education Program*
NEFA	*Non Esterified Fatty Acid*
NEM	néoplasie endocrinienne multiple
NFS	numération-formule sanguine
ng	nanogramme
NIL/M	*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy*
nmol	nanomole
17-OH	17-hydroxycorticoïde
OAP	œdème aigu du poumon
OCT	ornithine-carbamyltransférase
P	phosphore
PA	phosphatases alcalines
p-ANCA	ANCA antimyélopéroxydase
PAP	phosphatase acide prostatique
PBD	réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn
PBG	porphobilinogène
PBJ	protéine de Bence Jones
PDF	produit de la dégradation de la fibrine
PEG	prégnandiol
pg	picogramme
PGT	prégnanetriol
Pi	*Proteinase inhibitor*
PIF	*Prolactin Inhibiting Factor*
PL	ponction lombaire
PM	poids moléculaire
PNB	polynucléaire basophile
PNE	polynucléaire éosinophile
PNN	polynucléaire neutrophile
ppm	parties par million
PRIST	*Paper Radio-Immunosorbent assay*
PSA	*Prostate Specific Antigen*
PTH	parathormone
PTHrP	*Parathyroid Hormone-related Peptide*
PTI	purpura thrombopénique idiopathique
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
PVC	prélèvement de villosités choriales
RAA	rhumatisme articulaire aigu
RAI	recherche anticorps irréguliers
RAST	radio-allergosorbent test
RCH	rectocolite hémorragique
RF	*Releasing Factor*
RGB	réaction biologique de grossesse
Rh	Rhésus
RH	*Releasing Hormone*
RIA	*Radio-Immuno Assay*
RIPA	*Radio-Immunoprecipitation Assay*
RIST	*Radio-Immunosorbent Test*
RNP	*Ribonucleoprotein*
SA	semaines d'aménorrhée
SAPL	syndrome des anticorps antiphospholipidiques
S-DHEA	sulfate de déhydroépiandrostérone
SGA	streptocoque du groupe A

SHU syndrome hémolytique et urémique
sida syndrome immunodéficitaire acquis
STH somatotrophine

T3 tri-iodothyronine
TBG *Thyroxine binding globulin*
TBPA *Thyroxine Binding Prealbumin*
TCA temps de céphaline activée
TCK temps de céphaline kaolin
TCMH teneur corpusculaire moyenne en hémoglobuline
TCT thyrocalcitonine
TDR test de diagnostic rapide
TEBG *Testosterone Estradiol Binding Globulin*
TGA anticorps antitransglutaminase
Tn troponines
TP taux de prothrombine
TPHA *Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*
TPI *Treponema Pallidum Immobilization*
TQ temps de Quick
TRH *Thyrotropin Releasing Hormone*
TRP taux de réabsorption tubulairedu phosphore
TRU test respiratoire à l'urée marquée
TS temps de saignement
TSH *Thyroid Stimulating Hormone*

U unité
UFC unités formant colonies
UI unité internationale
UK urokinase
UV ultraviolet
VCA *Viral Capsid Antigen*
VDRL *Venereal Disease Research Laboratory*
VEMS volume expiratoire maximal seconde
VIP peptide vasoactif intestinal
VMA vanylmandélique acide
VG valeur globulaire
VGM volume globulaire moyen
VGT volume globulaire total
VIH
virus de l'immunodéficience humaine
VIP *Vaso-Intestinal Peptide*
VLDL *Very Low Density Lipoprotein*
VS vitesse de sédimentation globulaire
VWF facteur Willebrand

WR Waaler-Rose

Hidden page

NOTE

La mesure d'une activité enzymatique dépend du milieu réactionnel choisi, du pH, de la température, etc. Dans ce livre les valeurs données comme usuelles correspondent aux choix recommandés par la Société française de biologie clinique.
Elles sont fournies en « unités enzymatiques » (U) bien que le katal ait remplacé celles-ci, car le katal reste peu utilisé.

Hidden page

ACE ☛ **Antigène carcino-embryonnaire**

Acétone ☛ **Corps cétoniques**

Acide ß-hydroxybutyrique ☛ **Corps cétoniques**

ACIDE Δ-AMINOLÉVULINIQUE (ALA) URINAIRE

Dans la chaîne de synthèse de l'hème, l'acide Δ-aminolévulinique (ALA) est normalement transformé en porphobilinogène. En cas de porphyrie, qu'elle soit héréditaire ou acquise (saturnisme), il s'accumule et passe en grande quantité dans les urines.

Précautions de prélèvement

Les urines de 24 heures doivent être recueillies en milieu acide, à l'abri de la lumière dans un bocal laissé au réfrigérateur dans l'intervalle des mictions (lumière, chaleur, alcalins détruisent l'ALA).

Doser la créatinine urinaire pour s'assurer de la validité du recueil.

Valeurs usuelles

– < 15 µmol/L ou < 2 mg/L

– < 4 mg/g de créatinine ou < 3,5 µmol/mmol de créatinine urinaire.

Chez les sujets exposés au plomb : < 8 mg/g créatinine (< 6 mg/g créatinine chez la femme susceptible d'être enceinte)

Facteurs de conversion :

– mg × 7,63 = µmol

– µmol × 0,13 = mg

– mg/g créatinine = µmol/mmol × 1,16

Clinique

Saturnisme

Le plomb inhibe la déshydratase qui transforme l'acide Δ-aminolévulinique en porphobilinogène. Aussi l'augmentation de l'ALA dans les urines traduit-elle une intoxication au plomb.

Le tableau des maladies professionnelles n° 1 (en cours de révision) retient pour le syndrome biologique de saturnisme chronique un ALA urinaire > 15 mg/g créatinine (associé à une plombémie > 800 µg/L).

Porphyries

L'excrétion urinaire de l'ALA (> 20 mg/24 heures) augmente au cours des crises des trois porphyries hépatiques aiguës : porphyrie aiguë intermittente, coproporphyrie et porphyrie variegata. Cette élévation permet de reconnaître rapidement une porphyrie aiguë chez un malade se plaignant de douleurs abdominales. Elle accompagne celle du porphobilinogène (*voir Porphobilinogène PBG, p. 324*).

Tyrosinémie héréditaire

L'ALA urinaire est augmenté dans la tyrosinémie de type I, une maladie autosomique récessive exceptionnelle se traduisant par une nécrose hépatocellulaire avant l'âge de 15 mois ou, plus tard, par un rachitisme hypophosphatémique.

ACIDE 5-HYDROXY-INDOLE-ACÉTIQUE (5-HIAA) URINAIRE

La sérotonine (5-hydroxy-tryptamine) synthétisée dans les neurones sérotoninergiques, dans les cellules entérochromaffines du tube digestif et les plaquettes est principalement oxydée en acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA) qui passe dans les urines. La présence d'une grande quantité de 5-HIAA dans les urines témoigne d'une hypersécrétion de sérotonine, en pratique d'une tumeur carcinoïde.

Précautions de prélèvement

Arrêt de tout médicament 48 h avant le dosage.

Recueil des urines de 24 heures à l'abri de la lumière sur 5 mL d'HCl 10N. Conserver les urines au froid.

Si possible prélever trois jours de suite.

Valeurs usuelles

5-HT urinaire :

– 50-700 nmol/24 h

– 5-90 nmol/mmol créatinine

5-HIAA urinaire :

– moins de 50 µmol/24 heures (3 à 10 mg)

– 0,7-3,60 µmol/mmol créatinine

Facteurs de conversion :

– *mg × 5,23 = µmol*

– *µmol × 0,191 = mg*

Clinique

Une élévation supérieure à 125 µmol/24 heures (25 mg) est suggestive d'une tumeur carcinoïde (dosage à répéter plusieurs jours de suite en raison des variations de la sécrétion tumorale).

Les tumeurs carcinoïdes du grêle (mais aussi des bronches, des ovaires, des testicules) sont des tumeurs malignes d'évolution lente produisant de la sérotonine. Le 5-HIAA urinaire est très augmenté : 1 000, 1 500 µmol/24 heures. L'hypersécrétion de sérotonine se traduit par un syndrome carcinoïde associant flushes cutanés, diarrhée motrice et endocardite fibroplastique.

Attention

La prise d'aliments riches en sérotonine (ananas, avocats, bananes, kiwis, noix, tomates) peut être source d'erreurs par excès.

Le dosage de la sérotonine sanguine (*voir p. 367 Sérotonine sanguine*) qui s'élève plus précocement doit être demandé simultanément

ACIDE LACTIQUE (LACTATE)

Le lactate est la forme ultime de la dégradation anaérobie du glucose qui a lieu dans les muscles et les hématies.
Cette réaction est accélérée par l'hypoxie ; le lactate sanguin augmente donc dans toutes les hypoxies sévères.
Les ions lactates sont utilisés pour la néoglucogenèse ; toute diminution de celle-ci augmente également la lactatémie.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun, au repos, car la lactatémie augmente après l'effort musculaire et les repas. Voie artérielle (comme pour les gaz du sang) ou à la rigueur ponction veineuse sans garrot sur tube contenant un inhibiteur de la glycolyse érythrocytaire. Transport au laboratoire dans la glace. Centrifugation et dosage immédiat.

Valeurs usuelles (chez l'adulte)

– Sang artériel : < 1 mmol/L (90 mg/L).
– Sang veineux : 0,5 à 2 mmol/L (50 à 180 mg/L).

Facteurs de conversion :
– *mg × 0,011 = mmol*
– *mmol × 90 = mg*

Clinique

L'hyperlactatémie peut être due à une hyper*production par hypoxie*.
C'est le cas des insuffisances respiratoires aiguës, des collapsus prolongés, des chocs au cours desquels l'acidose lactique est habituelle.

Acidose lactique du diabétique

L'hyperlactatémie caractérise *l'acidose lactique du diabétique*, suspectée devant un tableau d'acidose métabolique avec polypnée de Kussmaul, sans corps cétoniques dans les urines, chez un diabétique de type 2, à l'occasion d'une insuffisance cardiaque respiratoire ou rénale.

L'acidose est très sévère. Dans le sang le pH est bas voisin de 7, les bicarbonates sont inférieurs à 10 mmol/L, le trou anionique est considérablement augmenté (souvent 35-50 mmol/L). La lactatémie est supérieure à 6 mmol/L (20 et même 30 mmol/L).

Glycogénose hépatique

La lactatémie est augmentée, la glycémie abaissée, dans la *glycogénose hépatique* de type I ou maladie de von Gierke. Cette affection, transmise sur le mode autosomique récessif, est due à un déficit en glucose-6-phosphatase, une enzyme qui permet la transformation de glucose-6-phosphate en glucose. Elle se traduit par une hypoglycémie chronique un retard de croissance une hépatomégalie due à l'accumulation du glycogène dans le foie.

ACIDE OXALIQUE (OXALATE) SANGUIN

L'acide oxalique provient, pour une faible part, des apports alimentaires et pour l'essentiel du métabolisme intermédiaire, principalement de l'oxydation hépatique du glycoxylate.

Précautions de prélèvement

À jeun de préférence. Éviter de prendre de la vitamine C, pendant au moins 48 heures avant le dosage car l'oxalate peut résulter de la transformation de l'acide ascorbique.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles varient selon les techniques de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.

En général < 30 µmol/L (< 2,7 mg/L)

Facteurs de conversion :

– mg/L × 11 = µmol/L

– µmol/L × 0,09 = mg/L

Clinique

L'hyperoxalémie est une complication de *l'insuffisance rénale chronique* terminale à l'origine d'arthropathies microcristallines et de néphrocalcinose. L'oxalémie est dosée chez les malades en dialyse afin d'adapter l'efficacité de celle-ci.

L'intoxication aiguë à *l'éthylène-glycol* (utilisé dans l'industrie comme solvant et comme antigel) provoque une production massive d'oxalate et une acidose métabolique grave. L'oxalémie est très élevée.

ACIDE OXALIQUE (OXALATE) URINAIRE

L'acide oxalique plasmatique est éliminé par le rein. Son affinité avec le calcium présent dans les urines entraîne la formation d'oxalate de calcium, très peu soluble et susceptible de former des calculs urinaires.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures prélevées sur 5 mL d'HCl 10N et conservées à +4 °C pendant la durée du recueil afin d'empêcher la cristallisation de l'oxalate.
Éviter la prise préalable de vitamine C pendant au moins 48 heures car l'oxalate peut résulter de la transformation de l'acide ascorbique.

Valeurs usuelles

Chez l'enfant de plus de 15 ans et l'adulte : < 500 µmol/24 heures (soit 45 mg).
Exprimée en µmol/mmol de créatinine : 30.

Facteurs de conversion :

– mg × 11 = µmol

– µmol × 0,09 = mg

Clinique

Hyperoxalurie endogène ou primaire

L'hyperoxalurie primaire de type I ou oxalose est une maladie familiale de transmission autosomique récessive, fort rare, mais grave.
Elle est due à un déficit hépatique en alanine-glyoxylate aminotransférase (AGT). Il en résulte une hyperproduction d'oxalate et une hyperoxalurie très importante, supérieure à 1 200 µmol/24 h.
L'hyperoxalurie entraîne dès l'enfance une lithiase rénale oxalique très sévère avec néphrocalcinose qui provoque une insuffisance rénale. Lorsque celle-ci apparaît l'oxalurie diminue et l'oxalate se dépose dans de nombreux organes (cœur, rétine, nerfs) de sorte que le seul traitement curatif à ce stade est la double greffe hépatique et rénale. Un traitement par la vitamine B6 (*Pyridoxine*) en détournant le métabolisme de l'oxalate vers le glycocolle (plus soluble) ralentit l'évolution.
Les types II dus à un déficit enzymatique différent sont moins graves.

Hyperoxalurie exogène

L'hyperoxalurie exogène peut être due à une consommation excessive d'aliments riches en oxalate : rhubarbe, oseille, épinards, tomates, betteraves, poivrons, asperges, et surtout… chocolat.

Plus souvent elle est due à une augmentation de l'absorption intestinale d'oxalate en rapport avec une résection iléale, un court-circuit destiné à traiter l'obésité, une maladie de Crohn, etc. La diminution de l'absorption des graisses provoque la fixation du calcium sur les acides gras et non plus sur l'oxalate qui, resté libre dans la lumière intestinale, est absorbé de façon excessive. L'oxalurie est de l'ordre de 1 000 µmol/24 h et s'accompagne d'une hypocalciurie. Le traitement comprend la réduction de l'apport alimentaire en oxalate et l'enrichissement du régime en calcium.

Lithiase urinaire

Bien que 60 à 70 % des calculs urinaires soient des calculs d'oxalate, une hyperoxalurie franche est rarement constatée au cours des lithiases de l'adulte. Il est possible néanmoins que certaines d'entre elles soient dues à des hyperoxaluries modérées, intermittentes (consommation irrégulière d'aliments riches en oxalate) ou post-prandiales méconnues.

ACIDE URIQUE (URATE) SANGUIN

L'acide urique est le terme ultime de la dégradation de trois purines (guanine, hypoxanthine et xanthine) qui proviennent de l'alimentation (pour une faible part), de la purinosynthèse endogène, du catabolisme des acides nucléiques.
Il est éliminé dans les urines.

Précautions de prélèvement

L'uricémie augmentant après les repas, les excès alcooliques et les efforts physiques importants, il faut prélever sur un patient à jeun, au repos.

Valeurs usuelles

Dans la population générale l'uricémie moyenne se situe ainsi :
- homme : de 40 à 60 mg/L (de 240 à 360 µmol/L) ;
- femme : de 30 à 50 mg/L (de 180 à 300 µmol/L) ;
- enfant : de 25 à 40 mg/L (de 150 à 240 µmol/L).

La distribution des uricémies n'est pas strictement gaussienne. Il y a un étalement vers les valeurs les plus élevées (distribution log normale).

Facteurs de conversion :
- $mg \times 5,95 = \mu mol$
- $\mu mol \times 0,168 = mg$

Clinique

HYPERURICÉMIE
(> 70 mg/L soit 416 µmol/L)

Hyperuricémie secondaire

Les hyperuricémies *secondaires* sont rarement symptomatiques.
Elles peuvent être dues *à une augmentation de la production d'acide urique :*
- dans les beuveries à la bière ;
- au cours des lyses tumorales provoquées par la chimiothérapie des hémopathies malignes. Le risque de précipitations rénales massives peut être prévenu par la perfusion d'une urate-oxydase recombinante.

Elles peuvent être dues *à une diminution de l'élimination rénale de l'acide urique* :
– insuffisance rénale chronique (la traiter si elle dépasse 600 µmol/L) ;
– traitements par la pyrazinamide (*Pirilène*) qui entraînent constamment une hyperuricémie sans conséquence clinique (sauf chez le goutteux) ;
– toxémie gravidique : au cours d'une grossesse à risque, une augmentation de l'uricémie au-dessus de 330 µmol/L (60 mg/L) est l'un des premiers signes de toxémie, précédant les signes cliniques. Les dosages réguliers de l'uricémie constituent donc un élément de surveillance des grossesses pathologiques.

Hyperuricémie primaire, goutte

La plupart des hyperuricémies sont *primaires* et le signe d'une *goutte primitive*.

Dans cette maladie les dépôts tissulaires d'urates provoquent des arthrites microcristallines aiguës dont la plus caractéristique est celle de l'articulation métatarso-phalangienne de l'hallux. La goutte est une maladie de l'homme (90 % des cas) entre 30 et 50 ans, faite d'accès goutteux des membres inférieurs, de dépôts d'urates sous la peau (tophus) ou dans les articulations (arthropathies goutteuses). Elle comporte un risque de lithiase urinaire.

Une uricémie > 420 µmol/L (> 70 mg) est quasi constante dans la goutte, à condition de répéter les dosages car des fluctuations sont fréquentes et les accès goutteux peuvent s'accompagner d'une baisse transitoire de l'uricémie.

Il est d'exceptionnelles gouttes survenant au cours de maladies génétiques comme le syndrome de Lesch et Nyhan, dû à un déficit génétique en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-tranférase (HGPT). Il associe une hyperuricémie, une lithiase uratique précoce, un retard psychomoteur, des automutilations, des troubles extrapyramidaux,

Hypo-uricémie
(< 25 mg/L soit 150 µmol/L)

L'hypo-uricémie n'a aucune conséquence clinique, mais c'est un signe qui peut aider à reconnaître une affection méconnue jusque-là. L'hypo-uricémie reconnaît trois causes :
– un traitement médicamenteux inhibant la synthèse de l'acide urique (allopurinol) ou augmentant sa clairance (phénylbutazone), cas de loin le plus fréquent ;
– une diminution de synthèse de l'acide urique :
  – insuffisance hépatique sévère,
  – très rare déficit héréditaire en xanthine-oxydase ;
– une augmentation de l'excrétion urinaire de l'acide urique :
  – idiopathique,
  – ou provoquée par une tubulopathie. *Voir infra : Acide urique urinaire*.

Remarque
L'hyperuricémie asympomatique est fréquente : 5 % des sujets normaux ont une uricémie > 480 mol/L (80 mg/L) et 0,5 % une uricémie > (90 mg/L). Une hyperuricémie isolée ne doit pas faire porter le diagnostic de goutte en l'absence de signes cliniques.

ACIDE URIQUE (URATE) URINAIRE, URICURIE

Valeurs usuelles

Chez l'adulte, l'uricurie se situe entre 200 et 650 mg/24 h (1,5 à 4 mmol/24 h).
Elle va de 0,2 à 2 mmol/24 heures chez l'enfant.

Clinique

Lithiase urique

Environ 10 % des calculs urinaires sont des calculs d'acide urique.
Mais l'hyperuricurie est inconstante dans la lithiase urique, où, plus que l'uricurie c'est le pH urinaire qui compte.
Dans l'urine, l'acide urique se trouve à la fois à l'état peu soluble d'acide urique et à l'état d'urate 15 fois plus soluble, dans une proportion qui varie avec le pH. Le pK de l'acide urique est de 5,8, ce qui veut dire que lorsque le pH dépasse cette valeur, il y a davantage d'urate que d'acide urique dans les urines (à pH 7, pratiquement tout l'acide urique est sous forme d'urate soluble) et inversement lorsque le pH est inférieur à 5,8 (à pH 5 tout l'acide urique est à l'état non ionisé insoluble). Or, chez les patients souffrant de lithiase urique, le pH urinaire reste proche des valeurs acides tout au long du nycthémère. Le mécanisme exact de cette altération n'est pas bien connu.
L'hyperuricurie au-delà de 800 mg/24 heures (4,8 mmol/24 h) expose à la lithiase urique dès que le pH urinaire est bas.

Hyperuricémies

L'hyperuricurie est inconstante dans la goutte (un tiers des goutteux seulement).
Une hyperuricurie peut être due à une hyperuricémie massive après traitement d'attaque d'une hémopathie maligne (*voir page 10 Acide urique sanguin*).

Syndrome de Fanconi

L'hyperuricurie est habituelle dans les syndromes de Fanconi de l'enfant (idiopathiques ou dans le cadre d'une cystinose) et de l'adulte (toxique ou en rapport avec une immunoglobuline anormale). L'uricémie est normale.

ACTH

L'ACTH (*Adrenocorticotropic Hormone*) est synthétisée par les cellules corticotropes hypophysaires stimulées par la *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) hypothalamique et rétroinhibées par les glucocorticoïdes (cortisol, cortisone, prednisolone, triamcinolone, dexaméthasone).
L'ACTH plasmatique est fragile et son dosage difficile. Il n'est réalisé que dans des laboratoires spécialisés.

Précautions de prélèvement

Afin de tenir compte des variations circadiennes de la sécrétion, le prélèvement doit être fait le matin, entre 6 et 8 heures, lorsque la sécrétion d'ACTH est au plus haut. Le sang doit être recueilli dans un tube réfrigéré, immédiatement centrifugé à + 4 °C, puis congelé.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
À titre indicatif : à 8 heures du matin : < 50 pg/mL (< 10 pmol/L).

Clinique

La concentration plasmatique d'ACTH est toujours élevée, au-dessus de 100 pg/mL (22 pmol/L), en cas d'*insuffisance surrénale* primaire ou périphérique. Certains font de cette élévation le meilleur signe de l'insuffisance surrénale primaire, présent même lorsque celle-ci n'est que partielle.

En cas d'*hypercorticisme*, l'ACTH est très élevée s'il s'agit d'une sécrétion tumorale ectopique d'ACTH, normale dans la maladie de Cushing, effondrée dans les tumeurs de la surrénale.
Voir Cortisol, page 122.

ACTIVITÉ ANTI-XA

Le dosage de l'activité anti-Xa plasmatique permet de tester l'activité des héparines de bas poids moléculaire (HBPM), car la faible activité antithrombinique de ces produits ne permet pas d'utiliser les tests habituellement employés pour régler les traitements par l'héparine standard.

Précautions de prélèvement

Prélèvement au pic de concentration plasmatique de l'héparine, c'est-à-dire :
– 3 à 4 heures après une injection, si l'héparine est délivrée en 2 injections ;
– 4 à 6 heures après une injection si l'héparine est délivrée en 2 injections.
Le dosage doit être effectué dans un délai de quatre à six heures.

Résultats

Les résultats sont exprimés en unités internationales (UI) par mL en référence à un étalon international.
Quatre heures après une injection d'HBPM, l'activité anti-Xa (l'héparinémie) attendue est de 0,3 à 0,45 UI/mL lorsque l'héparine est injectée à titre préventif, de 0,5 à 1 UI/mL lorsqu'elle est utilisée pour traiter une thrombose veineuse.

Remarque

• La mesure de l'activité antifacteur Xa est inutile au cours des traitements courants par les HBPM.
• Elle n'est utile que chez les grands obèses (l'héparine se résorbe mal chez eux), les grands dénutris (risque de surdosage), les insuffisants rénaux (l'insuffisance rénale allonge la demi-vie des HBPM) ou pour dépister un surdosage chez un patient présentant une hémorragie ou traité par des doses élevées pour un risque thrombotique important.

AGGLUTININES FROIDES

Les agglutinines froides sont des autoanticorps capables d'agglutiner les globules rouges à froid. Ce sont des IgM de spécificité anti-i (dirigés contre un antigène du groupe sanguin Ii). Ils se fixent sur les érythrocytes entre 0 et 4 °C, et les agglutinent jusque vers 20-25 °C provoquant des obstructions vasculaires. Les hématies agglutinées sont lysées lorsque la température du sang redevient normale sous l'influence de l'amélioration de la circulation.
L'existence d'agglutinines froides est parfois suspectée par le laboratoire lorsque des hématies sont agglutinées sur les parois du tube ou lorsque certains résultats sont aberrants : VGM > 130 μm^3, CCMH > 36 g/dL.

Recherche

Prélèvement et transport doivent se faire à 37 °C.
La recherche se fonde sur le test de Coombs (*voir p. 113*).

Clinique

Des titres faibles d'agglutinines froides peuvent être retrouvés chez des sujets normaux (jusqu'au 1/32).

Des agglutinines froides peuvent être produites au cours des infections à virus d'Epstein-Barr (mononucléose infectieuse), ou à cytomégalovirus sans avoir de traduction clinique. Elles constituent l'un des signes de la pneumonie à mycoplasme.

La maladie chronique des agglutinines froides est une anémie rare, souvent grave, due à la production en grande quantité d'autoanticorps anti-érythrocytaires par les lymphocytes B. S'observant surtout chez l'homme après 60 ans, elle se révèle par une acrocyanose provoquée par le froid, due à l'agglutination des GR dans les capillaires cutanés, réversible avec le réchauffement. Le froid déclenche également des hémoglobinuries avec urines porto. La maladie est souvent liée à une prolifération lymphoïde monoclonale qu'elle peut précéder.
Le titre des agglutinines froides est très élevé (de 1/500 à 1/100 000). Ce sont des IgM monoclonales, de spécificité anti-I, fixant le complément.
Des formes aiguës s'observent chez l'enfant de moins de 5 ans, après une infection virale. Elles peuvent être sévères.

AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES ☛ RECHERCHE D'ANTICORPS IRREGULIERS (RAI)
ALATs ☛ TRANSAMINASES

ALBUMINE SÉRIQUE

Synthétisée par le foie, la sérum-albumine sert de transporteur à de nombreux ligands et joue un rôle capital dans le maintien de la pression oncotique du plasma. C'est de loin la protéine la plus abondante dans le sérum (60 % des protéines sériques).

Valeurs usuelles

Chez l'adulte : 35 à 50 g/L (515 µmol/L à 800 µmol/L)

Clinique

Une hypoalbubinémie témoigne soit d'une insuffisance de synthèse, soit d'une exagération des pertes protidiques.

DIMINUTIONS DE SYNTHÈSE

– Elles peuvent être dues à une insuffisance d'apport en acides aminés (dénutrition) : l'hypoalbuminémie s'intègre ici dans un tableau polycarentiel. Celui-ci n'est pas réservé aux pays du Tiers-monde, on peut en rencontrer en Occident parmi les populations défavorisées.
– Elles sont surtout causées par une insuffisance hépatocellulaire. L'hypoalbubinémie est, avec l'abaissement des facteurs du complexe prothrombine, le meilleur signe d'une insuffisance hépatocellulaire. Le degré d'hypoalbubinémie en précise la gravité.

PERTES PROTÉIQUES

Syndrome néphrotique

Les pertes urinaires d'albumine réalisent le syndrome néphrotique. Défini par une albuminémie inférieure à 30 g/L et une protéinurie supérieure à 3 g/jour (50 mg/kg/jour chez l'enfant), un syndrome néphrotique est facile à reconnaître. Le profil électrophorétique a un aspect en double bosse avec élévation des $\alpha 2$, des ß et diminution des gammaglobulines.
Il s'y associe une hyperlipidémie avec une cholestérolémie de l'ordre de 3 à 5 g/L (8 à 13 mmol/L) dont l'importance est inversement corrélée à celle de la diminution de l'albuminémie.

Le syndrome néphrotique constitue un risque de thromboses veineuses lié en partie à la baisse de la concentration plasmatique de l'AT et de la protéine S dont la fuite urinaire accompagne celle de l'albumine.
Les syndromes néphrotiques de l'enfant sont dus à une « néphrose lipoïdique » ou glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (ou à une hyalinose glomérulaire et focale qui est peut-être la même maladie). Chez l'adulte la cause la plus fréquente de syndrome néphrotique est la glomérulonéphrite extramembraneuse.

Malabsorptions

Les pertes digestives d'albumine sont dues à une malabsorption découverte d'ordinaire lors du bilan d'une diarrhée chronique. L'hypoalbubinémie s'accompagne d'une hypocalcémie-hypophosphatémie, d'une anémie microcytaire ferriprive.
La perte protéique est particulièrement marquée dans les malabsorptions des entéropathies chroniques, maladie cœliaque, maladie de Whipple, grêle court, lymphome intestinal.
La maladie cœliaque se traduit chez l'adulte par de la diarrhée, des douleurs abdominales et, dans 20 % des cas, une malabsorption avec hypoalbubinémie, anémie, carence en folates, etc. La recherche d'anticorps anti-transglutaminase (TGA) et anti-endomysium contribue au diagnostic (*voir p. 50*).
La lymphangiectasie intestinale frappe les enfants et les adultes jeunes ; elle se révèle par des œdèmes et une diarrhée. L'hypoalbubinémie s'accompagne d'une baisse des immunoglobulines, de la transferrine et de la céruléoplasmine.

ALBUMINE URINAIRE ☛ MICRO-ALBUMINURIE
☛ PROTÉINURIE

ALCOOL (ÉTHANOL)

L'alcool est responsable d'intoxications aiguës, pas toujours évidentes. À l'inverse, plusieurs affections comme l'hypoglycémie, l'hémorragie méningée simulent l'intoxication alcoolique aiguë. Le dosage de l'éthanol est donc d'un grand intérêt en pratique médicale d'urgence. Il mériterait d'être demandé plus souvent.

Dosage

Le dosage est effectué soit par colorimétrie selon la méthode de Cordebard (arrêté du 27 septembre 1972), soit par chromatographie en phase gazeuse (arrêté du 6 mars 1986), soit encore par méthode enzymatique utilisant l'éthanol-déshydrogénase un peu moins sensible que les précédentes, mais rapide et plus simple. Cette dernière n'est réglementairement valable que si le biologiste qui la pratique est expert devant les tribunaux.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur fluorure de sodium.

20 mL répartis sur deux flacons scellés (l'un étant réservé à une éventuelle contre-expertise), en cas de prélèvement médico-légal.

> **Attention**
>
> La peau ne doit en aucun cas être nettoyée à l'aide d'alcool, d'éther ou de teinture d'iode mais avec un antiseptique en solution aqueuse.

Valeurs usuelles

L'alcoolémie est nulle chez un sujet n'ayant pas absorbé d'alcool. Des valeurs < 0,30 g/L (6,5 mmol/L) sont considérées comme habituelles chez l'adulte dans notre pays.

Facteurs de conversion :

– g × 21,7 = mmol/L

– mmol/L × 0,046 = g/L

Clinique

Conduire en ayant une alcoolémie supérieure à 0,50 g/L est un délit.
L'absorption d'un litre de vin ordinaire ou de son équivalent en alcool élève l'alcoolémie à environ 1 g/L (21,7 mmol/L) dans l'heure qui suit.
Entre 1 et 3 g/L (21,7 et 65,15 mmol/L), les signes de l'ébriété sont plus ou moins marqués selon l'âge, le degré d'accoutumance, la prise éventuelle de médicaments et la susceptibilité individuelle.
Au-delà de 3 g/L (65,15 mmol/L), un coma alcoolique est possible, avec hypoglycémie ou acidocétose.

Rappel

Le degré alcoolique (titre) d'une boisson est le pourcentage d'éthanol pur contenu dans celle-ci. En pratique un litre de boisson alcoolisée contient autant de centilitres d'alcool pur que son titre en degré (1 litre de vin à 12° contient 12 cL d'alcool). La densité de l'alcool est de 0,8.

Il n'y a pas de « digestion » de l'alcool. Tout l'alcool bu est absorbé (principalement par le jéjunum) et passe intégralement dans le sang. Le passage de l'alcool dans le sang est rapide ; l'alcoolémie maximale est atteinte en une demi-heure à jeun, en trois quarts d'heure si l'alcool est pris au cours d'un repas. La destruction de l'alcool est assurée à 90 % par le foie ; elle est lente et la diminution de l'alcoolémie est de l'ordre de 0,15 g/heure en moyenne mais il existe de grandes variations individuelles.

ALDOLASES SÉRIQUES

Les aldolases qui scindent le fructose diphosphate en deux trioses phosphates sont présentes dans les tissus où se produit une glycolyse (ou une glycogénolyse), notamment les muscles (aldolase A), le foie (aldolase B), le cerveau (aldolase C). Leur libération dans le sérum témoigne d'une atteinte musculaire.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un sujet à jeun et au repos depuis au moins 30 min afin d'éviter les augmentations liées à l'activité musculaire. Les hématies étant riches en aldolases, la moindre hémolyse fausse le dosage.

Les corticoïdes augmentent les aldolases sériques ; les œstrogènes les diminuent.

Se méfier de ces éventuelles interférences.

Valeurs usuelles

Variables selon les laboratoires.

À titre indicatif : de 0,5 à 5 UI/L avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique (à 340 nm et 30 °C).

Les concentrations sont plus élevées chez l'enfant : 3 à 15 UI/L entre 3 et 10 ans, 10 à 25 UI/L avant 3 ans.

Clinique

L'activité aldolasique du sérum augmente dans des affections très diverses comme l'infarctus du myocarde, les hépatites virales aiguës, mais leur dosage n'est pas utilisé dans ces pathologies.

Les aldolases sériques sont particulièrement élevées dans la dystrophie musculaire de Duchenne de Boulogne (plus de 10 fois la normale) mais cette élévation n'est pas requise pour poser le diagnostic. La maladie, due à l'absence de dystrophine, est récessive liée à l'X, transmise par la mère. Elle débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes, des troubles de la marche. Elle se traduit par un déficit des quatre membres, prédominant à la ceinture pelvienne et aux membres inférieurs donnant une démarche dandinante. Les mollets sont hypertrophiés.

L'élévation des aldolases est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage qui diminue la mobilité faciale ainsi que de la ceinture scapulaire qui projette les épaules en avant en faisant saillir les omoplates.

Au cours des maladies musculaires inflammatoires par atteinte dysimmunitaire des muscles striés, polymyosites, dermatomyosites et myopathies à inclusions, les aldolases sont nettement augmentées et leur dosage permet de suivre l'évolution sous traitement. Ces affections se manifestent par un déficit moteur souvent douloureux des ceintures scapulaire et pelvienne avec en outre, en cas de dermatomyosite, un érythème péri-orbitaire en lunette, un érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles.

Dans les affections musculaires, l'élévation des aldolases est parallèle à celle de la créatine-phosphokinase (CPK) dont le dosage est plus courant (*voir p. 124*).

ALDOSTÉRONE PLASMATIQUE

Sécrétée par la zone glomérulée de la corticosurrénale, l'aldostérone augmente la réabsorption tubulaire du sodium. Elle régule ainsi la balance sodée et le volume sanguin circulant, favorisant la rétention sodée et la fuite potassique.
Sa sécrétion est sous la dépendance du système rénine angiotensine, de sorte que son dosage est couplé à celui de la rénine.
Elle est parfois appelée « hormone de l'hypertension » et c'est à ce titre qu'elle est dosée.

Précautions de prélèvement

Deux prélèvements de 5 mL de sang sur héparine ou EDTA sont habituellement réalisés : le premier à 8 heures du matin, sur un sujet en régime normosodé (s'en assurer par une mesure de la natriurèse), couché depuis la veille au soir (ou au moins depuis une heure) ; le second après 1/2 heure de déambulation. On y associe un dosage de l'activité rénine plasmatique (ARP) chez le sujet couché puis debout.
Il faut exiger l'arrêt des bêtabloquants depuis une semaine, des diurétiques, des IEC et des AINS depuis 15 jours, de spironolactone depuis 6 semaines. S'assurer en outre de l'absence d'insuffisance cardiaque, hépatique ou d'œdèmes rénaux qui sont autant de facteurs d'hyperaldostéronisme secondaire.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles s'inscrivent dans de larges fourchettes ; les faire préciser au laboratoire.
En moyenne :
– sujet couché : de 28 à 280 pmol/L (de 10 à 100 ng/L) en régime normosodé
– sujet debout : de 200 à 800 pmol/L (de 70 à 300 ng/L) en régime normosodé
Chez l'insuffisant cardiaque, l'aldostéronémie peut atteindre 3 000 ng/L (8 322 pmol/L)

Facteurs de conversion :
– ng × 2,77 = pmol
– pmol × 0,36 = ng

Clinique

Hypoaldosteronismes

Une diminution de l'aldostéronémie (avec rénine élevée) s'observe dans les insuffisances surrénales lentes (maladie d'Addison) où l'aldostérone est inférieure à 10 ng/L en position couchée. L'hypoaldostéronisme n'est pas strictement nécessaire au diagnostic biologique qui repose sur l'association d'une hypocortisolémie et d'une élévation de l'ACTH.

Hyperaldostéronismes primaires : diagnostic d'une hypertension avec hypokaliémie

Le dosage de l'aldostérone est surtout utilisé pour rechercher un hyperaldostéronisme primaire lorsqu'une hypertension artérielle s'accompagne d'une hypokaliémie.

L'hyperaldostéronisme primaire est rare (au plus 1 % des hypertensions) mais doit être recherché devant une hypertension artérielle avec kaliémie inférieure à 4 mEq/L, alcalose et kaliurèse conservée (supérieure à 30 mmol/24 heures).

Le diagnostic est porté sur l'élévation de l'aldostérone plasmatique contrastant avec une activité rénine effondrée, non stimulable (à moins de 5 pg/mL après une heure d'orthostatisme).

L'hyperaldostéronisme primaire est dû soit à un adénome unilatéral de la corticosurrénale (syndrome de Conn), curable par la chirurgie soit à une hyperplasie des deux glandes relevant d'un traitement médical.

Dans le premier cas, plus fréquent chez la femme entre 30 et 50 ans, l'hypokaliémie est inférieure à 3 mEq/L, l'activité rénine très basse n'est pas stimulée par l'orthostatisme, l'aldostéronèmie n'est pas modifiée par la prise de captopril. Dans le second, prédominant chez l'homme, l'hypokaliémie est moins marquée, l'activité rénine demeure légèrement stimulable et l'aldostérone est diminuée par la prise de captopril. La distinction entre adénome et hyperplasie est difficile, assurée par des services spécialisés.

Hyperaldostéronismes secondaires

Les hyperaldostéronismes secondaires sont de loin les plus nombreux.

La plupart sont dus à une hypersécrétion de rénine due à une déplétion sodée (diurétiques) ou une hypovolémie (insuffisance cardiaque, cirrhose ascitique). L'aldostérone n'est pas dosée dans ces situations.

Certains, rares, sont dus à une diminution de la perfusion rénale par sténose de l'artère rénale (dysplasique ou athéromateuse) augmentant l'activité rénine. Ils se traduisent par une hypertension avec hypokaliémie et élévation de l'aldostérone (N × 3 à 5).

Syndrome de Bartter

Le syndrome de Bartter associe une hypokaliémie avec alcalose, une augmentation de l'ARP et de l'aldostérone, une insensibilité à l'angiotensine II. Transmis selon le mode autosomique récessif, il se manifeste chez le nourrisson par une polyuropolydipsie, un arrêt de la croissance, une alcalose hypokaliémique.

Remarque

L'aldostéronémie est basse dans les intoxications chroniques par la glycyrrhizine (prise excessive de réglisse, de pastis sans alcool) qui provoque comme le syndrome de Conn une hypertension avec hypokaliémie.

L'aldostérone reste normale dans les hypercorticismes métaboliques (syndrome de Cushing).

ALPHA-1 ANTITRYPSINE (α-1 AT)

Cette glycoprotéine, synthétisée par le foie, présente dans le plasma à un taux élevé (elle représente 90 % des α-1 globulines plasmatiques) est l'inhibiteur de protéase le plus abondant du sang circulant. Son activité antiprotéase s'exerce surtout vis-à-vis de l'élastase (plus que de la trypsine, de sorte qu'elle est assez mal nommée). Elle inhibe notamment l'élastase produite dans les poumons par les granulocytes neutrophiles qui tend à détruire les alvéoles pulmonaires.

Le déficit en α-1 antitrypsine est facilement reconnu à l'électrophorèse standard des protéines devant l'absence d'α-1 globuline. Son dosage dans le sérum permet de le quantifier.

Valeurs usuelles

– 1,5 à 3 g/L (dans le sérum).

– > 25 µmol/L.

Clinique

Déficits en alpha-1 antitrypsine

Une concentration d'alpha-1-AT inférieure à 0,5 g/L doit faire rechercher un variant de l'enzyme.

L'α-1 antitrypsine est en effet très polymorphe. Elle comporte plus de 60 variants, qui ont été initialement classés en fonction de leur mobilité électrophorétique : F (*fast*), M (*medium*), S (*slow*) et Z (très lent). Ces variants dépendent du système génétique dit Pi (pour *Protease inhibitor*) dont la transmission est autosomique codominante (comme pour les groupes sanguins).

En France l'homozygotie MM est rencontrée dans 90 % de la population générale. Elle correspond à un taux normal d'alpha-1-AT.

Près de 10 % des Européens sont porteurs de l'une des deux principales mutations du gène. La plus commune est la mutation S (Glu264Val). Elle entraîne chez les homozygotes SS une diminution de moitié de la concentration d'alpha-1-AT sans trouble apparent.

La mutation Z (Glu342Lys) est plus sévère : l'α-1 AT est effondrée (< 0,30 g/L ou 5 µmol/L voire nulle) chez les homozygotes ZZ ou les hétérozygotes composites ZS. Le poumon est alors mal protégé des agressions protéolytiques surtout chez les fumeurs. La mutation empêche la

sécrétion d'alpha 1-antitrypsine des hépatocytes vers le plasma. L'alpha1-AT s'accumule dans les hépatocytes où elle est visible sous la forme de grosses granulations PAS+.
Chez 20 % environ des enfants homozygotes « ZZ », l'accumulation de l'alpha-1 antitrypsine dans les hépatocytes provoque une hépatite cholestatique néonatale qui peut régresser spontanément mais peut aussi évoluer, dans un quart des cas, vers une cirrhose nécessitant une transplantation hépatique à l'adolescence.
Les adultes homozygotes « ZZ » et les hétérozygotes composites « ZS » ont également un risque accru d'emphysème pulmonaire avant 40 ans car, chez eux, faute d'alpha-1-AT suffisante, l'élastase libérée par les granulocytes au cours des infections pulmonaires détruit progressivement le tissu de soutien pulmonaire. Le risque est accru chez les fumeurs car le tabagisme augmente le nombre et l'activité des granulocytes neutrophiles, ce qui libère de l'élastase.
L'identification du variant en cause se fait habituellement par isoélectrophorèse. Un test ELISA est disponible pour le variant PiZ.
Le diagnostic prénatal repose sur la recherche de la mutation PiZ sur l'ADN fœtal à partir des villosités choriales ou du liquide amniotique.

Inflammations

L'alpha-1 antitrypsine fait partie des « protéines de l'inflammation ». Une inflammation peut donc masquer un déficit modéré.
Dans les maladies inflammatoires de l'intestin (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn) la clairance fécale de l'α-1-AT est augmentée proportionnellement aux pertes protéiques. Sa mesure est parfois utilisée pour suivre l'évolution de ces affections.

ALPHAFŒTOPROTÉINE (AFP)

Premier marqueur tumoral à avoir été découvert, l'alpha-fœto-protéine est une glycoprotéine du sérum fœtal (d'où son nom) que l'on retrouve dans le sang maternel. Elle atteint son maximum vers la 32e semaine. Après la naissance elle disparaît, remplacée par la sérum-albumine et n'est présente ensuite qu'à l'état de trace (inférieure à 10-20 ng/mL).

Sa réapparition chez l'enfant ou chez l'adulte s'observe dans les cancers du foie et du testicule, sans doute en raison d'une dérépression du gène codant pour cette protéine.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte : < 20 ng/mL.
- Chez l'enfant : 10 000 à 100 000 ng/mL à la naissance. Décroissance très rapide en quelques semaines. Les taux de l'adulte sont atteints à la fin de la première année.
- Chez la femme enceinte (32e semaine) : < 300 ng/mL.

Clinique

Hépatocarcinomes

L'AFP est un marqueur d'hépatocarcinome. Une élévation permanente > 400 ng/mL s'observe dans 70 % de ces tumeurs.

Le dosage est peu sensible car 10 à 30 % des hépatocarcinomes sont peu ou pas sécrétants. Il n'est pas spécifique car de franches élévations (inférieures, il est vrai, à 400 ng/mL) s'observent au cours des hépatites chroniques et des cirrhoses non compliquées de carcinome.

En revanche le dosage de l'AFP est un bon élément de surveillance après exérèse de la tumeur. Une diminution franche est le témoin d'un traitement efficace.

Une remontée est le signe d'une reprise évolutive.

Cancers du testicule

Cancer de l'homme jeune, le cancer du testicule comprend d'une part des séminomes (traités par radiothérapie) et d'autre part des tumeurs embryonnaires (relevant de la chimiothérapie).

Des élévations supérieures à 400 ng/mL associées à une élévation des β-hCG marquent les tumeurs non séminomateuses du testicule.

Le dosage de l'AFP, s'il concourt au diagnostic d'un gros testicule, est surtout important pour le suivi thérapeutique. La guérison ne peut être affirmée que si l'AFP revient à des valeurs usuelles. Toute élévation évoque une récidive.

Autres cancers

L'AFP est élevée (généralement de façon modérée) dans beaucoup de cancers : tératocarcinomes ovariens surtout mais aussi cancers du pancréas, de l'estomac ou des bronches (même en l'absence de métastases hépatiques).

Dépistage des malformations fœtales au cours de la grossesse

En cas de malformations du tube neural (spina bifida aperta, anencéphalie), l'AFP augmente de façon très importante dans le liquide amniotique recueilli par amniocentèse précoce entre la 14e et la 16e semaine. Ce dosage s'impose en cas d'antécédents familiaux et, bien que le taux de récurrence soit faible (< 5 %), chez les femmes ayant eu un enfant atteint de l'une de ces malformations.

La mesure de l'alphafœtoprotéine plasmatique associée à celle de la fraction libre d'hCG entre la 15e et la 20e semaine d'aménorrhée permet encore d'évaluer le risque de trisomie 21, la plus fréquente des anomalies chromosomiques. Le risque de trisomie est signalé par une augmentation de l'hCG et une diminution de l'alphafœtoprotéine.

Le dosage de ces marqueurs (parfois associé à celui de la fraction non conjuguée de l'estriol ou « triple test ») ne permet pas d'établir un diagnostic formel, mais associé aux résultats de l'échographie à la recherche d'une clarté nucale, il permet d'évaluer le risque de trisomie. Ce risque est calculé grâce à un logiciel prenant en compte, outre les valeurs trouvées, l'âge de la femme, son poids, le tabagisme. Lorsqu'il est égal ou supérieur à 1/250, une amniocentèse est proposée.

AMIBIASE (SÉRODIAGNOSTIC DE L')

Des anticorps anti-amibiens sont présents dans le sérum en cas d'amibiase tissulaire. Plusieurs méthodes permettent de les mettre en évidence : immunofluorescence indirecte, très utilisée, Elisa, hémagglutination indirecte, immuno-électrophorèse.

Résultats

En immunofluorescence, des taux égaux ou supérieurs à 1/100 sont considérés comme significatifs.
En hémagglutination, des taux supérieurs à 1/128 sont exigés.
En Elisa : seuil de DO à 0,5.

Clinique

Le diagnostic sérologique de l'amibiase est de grande valeur dans *l'amibiase hépatique*, soupçonnée devant un gros foie douloureux et fébrile avec image d'abcès à l'échographie. La sérologie est essentielle car *Entamoeba histolytica* n'est retrouvé dans les selles qu'une fois sur dix. Les anticorps apparaissent précocement à des taux significatifs. Leur diminution est gage de guérison, leur remontée signe de rechute.
En revanche la sérologie de l'amibiase est de peu de secours dans *l'amibiase intestinale* car le titre des anticorps n'est jamais très élevé lorsque l'amibiase reste cantonnée à la muqueuse intestinale. Le diagnostic se fonde sur la mise en évidence de formes végétatives mobiles *d'Entamoeba histolytica* à l'examen de selles fraîches.

AMMONIAQUE SANGUINE

L'ammoniaque prend naissance au cours de la désamination des protéines dans l'intestin, le rein et les muscles.

L'ammoniaque formée est aussitôt incorporée dans de la glutamine qui assure son transport vers le foie. La glutamine est ensuite transformée en urée dans le foie (cycle de Krebs de l'urée).

L'ammonium est largement excrété dans les urines et les fèces.

Le foie étant le seul organe capable d'éliminer l'ammoniaque, on comprend que son élévation traduise une atteinte hépatique.

Au pH du sang, l'ammoniémie est à 98 % sous forme ionisée ($NH4^+$), l'ammoniaque (NH4) ne représente que 2 %.

Précautions de prélèvement

Le sang, artériel ou veineux, recueilli sur EDTA (1 à 2 mL), en évitant toute hémolyse, doit être transporté dans la glace, et centrifugé à + 4 °C immédiatement. Le dosage doit être réalisé dans la demi-heure qui suit. Éviter tout contact avec la fumée de tabac qui contient des quantités importantes de $NH4^+$.

Valeurs usuelles

Sang veineux, chez l'enfant et l'adulte : entre 15 et 40 µmol/L (0,3 à 0,7 mg/L).

Sang veineux, chez le nourrisson : entre 40 et 60 µmol/L.

Les valeurs obtenues sur sang artériel ou capillaire sont plus élevées que celles obtenues avec du sang veineux (25 %).

Facteurs de conversion :

– mg × 58,7 = µmol

– µmol × 0,017 = mg

Clinique

L'ammoniaque est toxique pour le cerveau lorsque sa concentration sanguine excède 50 µmol/L.

Insuffisances hépatocellulaires et anastomoses porto-caves

L'hyperammoniémie est due avant tout aux grandes insuffisances hépatocellulaires de la phase terminale des cirrhoses ou des hépatites graves, virales ou toxiques.
La seconde cause est l'existence d'un shunt porto-cave court-circuitant le foie et le mettant hors d'état de jouer son rôle de détoxication. C'est le cas de l'hypertension portale. Le risque d'hyperammoniémie est particulièrement grand lorsque se produit une hémorragie digestive car les protéines du sang présent dans l'intestin sont désaminées par la flore bactérienne. L'ammoniaque résultant de cette désamination passe directement dans la grande circulation à la faveur des anastomoses porto-caves. L'hyperammoniémie qui peut être très élevée (200 à 300 µmol/L) entraîne une encéphalopathie hépatique.

Nourrisson et enfant

Chez le nourrisson, l'hyperammoniémie peut résulter d'un déficit génétique en l'une des six enzymes du cycle de l'urée, dont le plus fréquemment rapporté (1 sur 100 000 naissances) est le déficit en ornithine-carbamyltransférase (OCT), de transmission partiellement dominante liée à l'X (tous les garçons ayant reçu le chromosome muté sont homozygotes pour l'anomalie et présentent des symptômes).
Chez l'enfant, le syndrome de Reye, secondaire à un état grippal (et prise d'aspirine…), associe une stéatose hépatique avec hépatomégalie, transaminases élevées, allongement du temps de prothrombine et une encéphalopathie liée à l'hyperammoniémie.

AMMONIAQUE URINAIRE

Dans le rein, l'ammoniogenèse constitue la voie prédominante d'excrétion des ions H^+ (2/3 du débit urinaire des ions H^+). L'ammoniac NH_3 est formé dans la cellule tubulaire distale à partir de la glutamine. Il diffuse dans la lumière tubulaire où il fixe les ions H^+ pour former des ions NH_4^+ éliminés dans les urines. Dans la cellule tubulaire proximale, la sécrétion d'un ion H^+ permet parallèlement la régénération et la réabsorption d'un ion bicarbonate.

Précautions de prélèvement

Les urines doivent être recueillies sous HCl décinormal.

Valeurs usuelles

Entre 40 et 60 mmol par 24 h.

Clinique

L'ammoniurie est généralement dosée, en même temps que les autres paramètres de l'équilibre acido-basique (bicarbonates, acidité titrable, pH urinaire, etc.) lors d'une épreuve d'acidification des urines, après charge en chlorure d'ammonium *per os* (0,1 g/kg de poids) ou chlorhydrate d'arginine par voie veineuse.

Insuffisance rénale

Dans l'insuffisance rénale chronique la réduction de l'ammoniurie est constante, directement liée à la réduction néphronique. L'épreuve n'a pas à être pratiquée dans ce cas car elle est inutile et dangereuse.

Acidoses tubulaires

Les acidoses tubulaires se caractérisent par une acidose métabolique hyperchlorémique à trou anionique normal et une réduction inappropriée de l'excrétion urinaire d'ammonium. On en distingue trois : l'acidose tubulaire proximale (type II), l'acidose tubulaire distale classique (type I) et l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique (type IV).

Elles se révèlent chez l'enfant par un retard de croissance, chez l'adulte par une lithiase urinaire récidivante.

Après charge acide, l'ammoniurie reste normale dans l'acidose tubulaire proximale de type II, et dans l'acidose tubulaire distale de type I. Elle est très diminuée dans l'acidose tubulaire distale de type IV

L'acidose tubulaire proximale de type II (ATP) est liée à un défaut de réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates qui entraîne une fuite urinaire de bicarbonates jusqu'à ce que la concentration plasmatique des bicarbonates descende à un niveau suffisamment bas pour permettre la réabsorption de tout le bicarbonate. Les urines sont alors dépourvues de bicarbonates.

L'ATP peut être primitive, génétiquement transmise, souvent, dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (phosphaturie, glycosurie, amino-acidurie). Chez l'adulte, elle est secondaire à une amylose ou un myélome à chaîne légère.

L'acidose tubulaire distale de type I (ATI) est due à un déficit de sécrétion des ions h+ dans le tube distal ce qui entraîne un pH urinaire élevé et fixe au-dessus de 5

L'ATI est primitive, génétiquement transmise chez l'enfant. Chez l'adulte, elle est observée dans les maladies auto-immunes avec hypergammaglobulinémies (lupus, Sjögren, cryoglobulinémies, cirrhose biliaire primitive).

L'acidose tubulaire distale de type IV (AT4) résulte d'un déficit combiné d'excrétion des ions H^+ et des ions potassium. Elle se caractérise par une hyperkaliémie persistante et une acidose métabolique. La sensibilité à l'aldostérone est diminuée d'où la nécessité d'une supplémentation en minéralocorticoïdes.

Elle se développe habituellement chez les patients souffrant d'une néphropathie interstitielle notamment diabétique.

AMYLASE

Enzyme hydrolysant l'amidon, l'amylase est élaborée par le pancréas et les glandes salivaires. Elle se déverse dans le sérum chaque fois que se produit, dans ces glandes, une obstruction canalaire ou une nécrose cellulaire, puis passe dans les urines.

Valeurs usuelles

Les valeurs dépendent de la technique utilisée. Se renseigner auprès du laboratoire.
Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique : 10 à 45 U/L.

Clinique

Hyperamylasémies salivaires

Au cours des oreillons, des infections bactériennes, des tumeurs ou des lithiases des glandes salivaires, une élévation modérée de l'amylasémie est habituelle.
L'alcoolisme chronique est également la cause d'une augmentation modeste (N × 2 ou N × 3) de l'amylasémie salivaire.

Hyperamylasémies pancréatiques et syndromes douloureux abdominaux

L'hyperamylasémie est un bon signe de pancréatite aiguë à condition d'exiger des concentrations élevées (au moins N × 5). Elle est moins spécifique que l'hyperlipasémie (*voir page 264 Lipase*) et pour le diagnostic d'une pancréatite aiguë il est préférable de doser la lipase.
En dehors des pancréatites l'hyperamylasémie s'observe dans de nombreux syndromes douloureux abdominaux : migrations calculeuses à travers l'ampoule hépatopancréatique, perforation d'ulcère (passage de liquide gastrique contenant de l'amylase dans la cavité péritonéale), infarctus mésentérique, hémopéritoine.
Wirsungographie rétrograde, injection d'opiacés (spasme de l'Oddi) peuvent également augmenter l'amylasémie.
La présence d'amylase dans le liquide pleural est un bon signe de pleurésie pancréatique (presque toujours satellite d'un faux kyste du pancréas).

Remarques

- L'augmentation de l'amylasurie est parallèle à celle de l'amylasémie mais avec un retard de 8 à 10 heures ; le dosage de l'amylasurie permet donc de dépister rétrospectivement une hyperamylasémie transitoire.

- L'amylasurie reste normale, basse, ou peu augmentée en cas d'insuffisance rénale même lorsque l'amylasémie est élevée.
- La macro amylasémie est due à une captation de l'amylase sérique par des immunoglobulines. L'amylase ne peut plus être filtrée par le glomérule et il n'y a pas d'amylasurie. On ignore la signification de ce syndrome, qui frappe de 0,5 à 2 % de la population générale.

ANDROSTÈNEDIONE (Δ-4-ANDROSTÈNEDIONE)

Cet « androgène de l'ovaire » qui circule dans le sang sous forme libre, non liée aux protéines, a une clairance métabolique constante ; sa concentration plasmatique reflète exactement le taux de production. Il est d'origine ovarienne (2/3) et surrénalienne (1/3) chez la femme, d'origine surrénalienne chez l'homme.

Précautions de prélèvement

Prélever de préférence au laboratoire et congeler immédiatement. Ou bien centrifuger le plasma et le transporter au laboratoire dans de la glace.
Faire le dosage plutôt au début du cycle, loin des valeurs élevées et très dispersées de la période péri-ovulatoire.

Valeurs usuelles

Se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif, chez la femme : moins de 3 µg/L (10 nmol/L) :
- première partie du cycle : 1,2 à 2,2 µg/L ;
- seconde partie du cycle : 1,2 à 4,3 µg/L ;
- après la ménopause : < 1 µg/L (3 nmol/L).

Facteurs de conversion :
- *µg × 3,5 = nmol*
- *nmol × 0,286 = µg*

Clinique

Couplé à celui de la testostérone, le dosage de l'androstènedione contribue au diagnostic des hirsutismes.

Le syndrome des *ovaires polykystiques* se signale par des troubles menstruels, spaniomenorrhée ou aménorrhée secondaire, une tendance à l'obésité, un hirsutisme.
L'hyperandrogénie se traduit par une élévation de la concentration plasmatique de Δ-4-androstènedione au-dessus de 3 µg/L (3 ng/mL), la testostérone se situant entre 0,8 et 1,2 ng/mL.

La concentration plasmatique de LH élevée en permanence augmente de façon explosive après injection de LH-RH (LH > 60 UI/L), tandis que celle de FSH reste normale ou peu élevée.

À l'échographie par voie vaginale, les deux ovaires sont gros avec de multiples kystes périphériques.

Voir p. 393 Testostérone et p. 174 FSH, LH.

Un déficit en 21 (ou en 11)-hydroxylase incomplet et tardivement révélé (post-pubertaire) peut être responsable d'un hirsutisme, parfois de virilisme. L'androstènedione est augmentée. Le diagnostic est porté sur l'augmentation de la 17-hydroxyprogestérone supérieure à 5 ng/mL surtout après injection de *Synacthène* (*voir p. 375 17-hydroxyprogestérone*).

Un hirsutisme avec des signes de virilisation importants, apparu récemment et se développant rapidement, évoque une *tumeur virilisante de l'ovaire ou de la surrénale*. La Δ-4 androstènedione et la testostérone sont très élevées.

La Δ-4 androstènedione est normale dans les hirsutismes idiopathiques.

Remarques

La Δ-4 androstènedione est fortement diminuée dans les *insuffisances surrénales primaires (maladie d'Addison)*.

ANTIBIOGRAMME

L'antibiogramme se donne pour objet de mesurer la sensibilité d'une bactérie aux antibiotiques. Indispensable dès que l'infection est tant soit peu sévère, l'antibiogramme ne doit pas être systématique. Dans la majorité des cas une antibiothérapie probabiliste fondée sur des critères épidémiologiques et adaptée au terrain permet un traitement précoce et efficace.

Techniques

Un antibiogramme détermine des concentrations minimales inhibitrices ou CMI. Plusieurs méthodes sont possibles.

ANTIBIOGRAMME PAR LA MÉTHODE DES DILUTIONS EN MILIEU LIQUIDE OU SOLIDE

Une gamme de dilutions en progression géométrique de raison 2, d'un antibiotique donné, est réalisée dans une série de tubes ou dans une série de cupules gélosées.

On ajoute dans chacun des tubes l'inoculum bactérien dilué à la concentration de 105 UFC/mL.

La concentration minimale inhibitrice (CMI) de l'antibiotique sur la souche étudiée est définie comme la plus faible concentration d'une gamme d'antibiotiques inhibant (en milieu liquide ou gélosé) toute croissance bactérienne visible à l'œil nu, après 18 à 24 heures d'étuve à 36 °C.

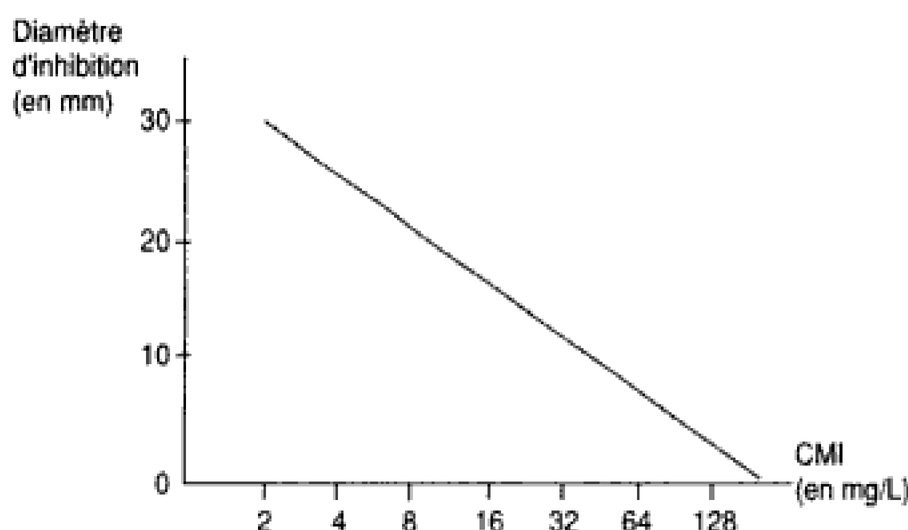
La méthode des dilutions est longue (même si l'usage de milieux solides permet d'étudier plusieurs souches à la fois) et délicate.

TECHNIQUE PLUS SIMPLE UTILISÉE EN PRATIQUE COURANTE : « MÉTHODE DES DISQUES »

Des disques de papier buvard imprégnés d'une dose connue d'antibiotique sont placés à la surface d'une boîte de Pétri contenant un milieu solide (Mueller hinton) préalablement ensemencée par inondation avec une suspension de bactéries (106/mL).

À partir des disques, l'antibiotique diffuse dans la gélose, sa concentration étant d'autant plus faible que l'on s'éloigne du centre du disque.

Après 18 à 24 heures d'incubation à 37 °C, chaque disque est entouré d'une zone d'inhibition de la croissance bactérienne dont le diamètre est plus ou moins grand selon l'antibiotique considéré.



Plus le diamètre de la zone indemne de colonie bactérienne est grand, plus la souche est sensible à l'antibiotique, plus il est petit, plus le germe est résistant. Le diamètre est relié de façon linéaire à la CMI ; cette concordance entre ce diamètre et la CMI est établie préalablement par des statistiques portant sur un grand nombre de souches.

AUTOMATES

Aujourd'hui de nombreux laboratoires utilisent des automates. Ce sont des incubateurs-lecteurs capables de réaliser à la fois l'identification des bactéries et la mesure de leur résistance aux antibiotiques. Ces automates utilisent des galeries miniaturisées pour l'identification qui est ainsi basée sur plusieurs dizaines de caractères biochimiques, donc fiable et qui plus est, rapide. Le résultat de l'identification est disponible avant celui de l'antibiogramme, souvent dès la quatrième heure, permettant une première orientation diagnostique. La résistance aux antibiotiques est obtenue en moins de 6 heures pour certains antibiotiques.

Résultats

La connaissance de la CMI donne une idée de la sensibilité du germe à un antibiotique. Celle-ci est d'autant plus grande que la CMI est basse et éloignée des concentrations d'antibiotiques obtenues dans le sérum avec des posologies usuelles.

La souche bactérienne peut être définie comme sensible (S), intermédiaire (I) ou résistante (R), en fonction des critères établis par le Comité de l'antibiogramme de la Société française de microbiologie :

– souche sensible : souche pouvant être atteinte par un traitement à doses habituelles par voie générale ;

– souche intermédiaire : souche pouvant être atteinte par un traitement local, une augmentation des doses par voie générale ou une concentration particulière de l'antibiotique *in situ* ;
– souche résistante : souche ne répondant pas à l'antibiotique quels que soient le type de traitement et les posologies utilisés.

La multiplicité des mécanismes de résistance complexifie ces schémas (trop) simples. Actuellement, pour interpréter correctement un antibiogramme, le laboratoire établit des phénotypes de résistance obtenus en utilisant comme marqueurs des combinaisons particulières d'antibiotiques. Il en déduit le mécanisme de résistance à l'aide de logiciels appropriés et en s'aidant si besoin de la recherche et de l'étude d'enzymes inactivant les antibiotiques comme les bêtalactamases.

ANTICOAGULANT CIRCULANT
(ANTICOAGULANT DE TYPE LUPIQUE) ☛ ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

ANTICORPS ANTI-ADN NATIF (Ac anti-ADNn)

Les auto-anticorps anti-ADN natif (ADNn) ou double brin sont spécifiques du lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD). Leur recherche contribue au diagnostic et au pronostic de la maladie.

Recherche

Trois méthodes sont utilisées.

Le test de Farr (RIA en phase soluble) consiste à incuber le sérum du malade avec de l'ADN radio marqué, puis à précipiter les immunoglobulines par du sulfate d'ammonium. Si le sérum contient des anticorps, l'ADN radioactif est entraîné dans le culot avec les immunoglobulines comme le montre la radioactivité du culot. Les résultats sont exprimés en UI par comparaison avec des échantillons de référence (les taux supérieurs à 10 UI/mL sont considérés comme significatifs) ou en pourcentage d'ADN précipité (normale < 20 %). Le test de Farr ne détecte que les anticorps de forte affinité.

L'immunofluorescence indirecte sur Crithidia luciliae (IFCL) fait appel à la particularité qu'a ce parasite de posséder un organite, le kinétoplaste, constitué exclusivement d'ADN double brin. Après contact avec le sérum du patient, la présence d'anticorps anti-ADN est mise en évidence par application d'un sérum anti-immunoglobuline fluorescent qui rend fluorescent le kinétoplaste. Ce test, plus facile à réaliser que le test de Farr, est aussi plus sensible, capable de détecter des anticorps de faible affinité. Les résultats sont exprimés en dilution du sérum utilisé (positif si > 1/20).

Des techniques Elisa utilisant des microcupules recouvertes d'ADNn sont de plus en plus utilisées. Elles permettent de déterminer la classe des anticorps : IgM peu spécifiques, IgG caractéristiques du lupus. Les tests Elisa sont aussi sensibles que le test de Farr mais moins spécifiques du lupus.

Le dépistage des anticorps anti-ADNn par deux méthodes Elisa et immunofluorescence sur *Crithidia luciliae* est très fiable. Dans les quelques cas où ces deux tests divergent, une confirmation par le test de Farr peut toujours être obtenue.

Résultats

La présence d'anticorps anti-ADN double brin est spécifique du lupus érythémateux disséminé. Les titres les plus élevés correspondent aux formes polyviscérales et aux formes avec atteinte rénale, les titres les moins élevés aux formes articulaires et cutanées. Le test reste négatif dans les lupus médicamenteux.
Malheureusement si ce test a une très bonne spécificité et constitue un bon marqueur de l'atteinte rénale, sa sensibilité est moyenne. Seuls 50 à 70 % des malades ont des anticorps anti-ADN natif.

ANTICORPS ANTICYTOPLASME DES POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES (ANCA)

Les anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles, ANCA, sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes du cytoplasme des polynucléaires neutrophiles. Ils sont retrouvés au cours des vascularites systémiques et tout particulièrement dans la maladie de Wegener.

Recherche

Les ANCA sont reconnus par immunofluorescence indirecte sur des polynucléaires neutrophiles fixés par l'alcool. Leur spécificité antigénique est ensuite déterminer en Elisa.

Plusieurs types de fluorescence peuvent être obervés correspondant à des anticorps dirigés contre des antigénes différents.

- la fluorescence cytoplasmique homogène ou c-ANCA (c pour classique) correspond habituellement à des anticorps dirigés contre la protéinase 3 ;
- la fluorescence périnucléaire ou p-ANCA (p pour perinucléaire) correspond habituellement à des anticorps antimyéloperoxydase ;
- quand l'immunofluorescence n'est ni du type c ni du type p, elle est qualifiée d'atypique. Elle est due à des anticorps dirigés vers diverses protéines cytoplasmiques.

Seuil de positivité en IFI habituellement retenu : 1/20.

Signification

Les ANCA sont retrouvés dans les vascularites nécrosantes systémiques : maladie de Wegener (90 % des cas), périartérite noueuse (30 %), syndrome de Churg et Strauss (30 %) et dans la maladie de Kawasaki.

La maladie de Wegener (GW) se révèle par une rhinite, une sinusite traînante, des épistaxis ou par des signes pulmonaires : dyspnée, douleurs thoraciques, hémoptysies. La radiographie montre des nodules pulmonaires à paroi épaisse, excavés dans la moitié des cas, des infiltrats. La maladie se complique d'une glomérulonéphrite extracapillaire à croissants (syndrome pneumorénal) susceptible d'évoluer vers une insuffisance rénale rapidement progressive. Des anticorps dirigés contre la protéinase 3 des granulocytes (c-ANCA) sont présents dans 90 % des cas, susceptibles de disparaître sous l'influence du traitement et de réapparaître en cas de rechute.

Les anticorps antimyélopéroxydase (p-ANCA) sont plutôt associés (70 % des cas) au syndrome de Churg et Strauss (SCS) que caractérisent un asthme tardif avec hyperéosinophilie. > 1000/mmµl, une fièvre avec altération de l'état général.
Les ANCA sont également très spécifiques des glomérulonéphrites rapidement progressives avec nécrose focale du floculus sans dépôt d'immunoglobuline, dites pauci-immunes.

Des p-ANCA de spécificité non définie (non dirigés contre la myéloperoxydase ou la protéinase) sont retrouvés dans la rectocolite hémorragique (50 %), la maladie de Crohn (20 %), certaines endocardites infectieuses, l'infection à VIH. La présence d'ANCA en immunofluorescence doit toujours être interprétée en fonction du contexte clinique.

ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES (ACAN)

Les anticorps antinucléaires (ACAN ou ANA pour *Antinuclear Antibodies*) sont des autoanticorps reconnaissant des antigènes présents dans les noyaux cellulaires. Ils apparaissent dans le sérum des malades atteints de connectivites (ou collagénoses), un terme vague qui regroupe en général la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sclérodermie systémique et des maladies rares comme la polymyosite-dermatomyosite, le syndrome de Gougerot-Sjögren isolé, le syndrome de Sharp (connectivite mixte).
Dans la nomenclature ces anticorps sont habituellement désignés par les antigènes qu'ils reconnaissent, mais pas toujours…

Recherche en immunofluorescence indirecte (IFI) sur cellules hEp-2

MÉTHODE

La recherche des ACAN se fait d'abord en immunofluorescence indirecte (IFI) car c'est une méthode rapide. Elle utilise comme support des cellules tumorales humaines en culture (cellules hEp-2) dont le noyau contient l'essentiel du répertoire des antigènes nucléaires humains.
Après mise en contact avec le sérum suspect, les anticorps fixés sont révélés par un sérum anti-immunoglobulines humaines marqué par un fluochrome. En cas de présence d'anticorps antinucléaires, les noyaux deviennent donc fluorescents.
Des dilutions progressives du sérum du malade déterminent le titre de l'anticorps.
La fluorescence obtenue peut prendre un aspect différent selon la nature des antigènes nucléaires reconnus car leur répartition dans le noyau diffère de l'un à l'autre. On distingue quatre aspects de fluorescence principaux :
- *fluorescence périphérique* qui signale la présence d'anticorps anti-ADN ou anti-histones ;
- *fluorescence homogène* indiquant la présence d'anticorps antidésoxyribonucléoprotéines (anti-DNP) ;
- *fluorescence mouchetée* liée à la présence d'anticorps anti-antigènes nucléaires solubles (anti-ENA) ;
- *fluorescence nucléolaire*, en cas d'anticorps anti-ARN.

RÉSULTATS

Le sérum de l'immense majorité des patients atteints de *lupus érythémateux* (LEAD) contient des anticorps antinucléaires à un titre supérieur à 1/160. La fluorescence est homogène. À l'inverse, l'absence d'anticorps antinucléaires doit faire réviser un diagnostic de lupus initialement porté.

Des titres élevés, mais avec une fluorescence nucléolaire (ce qui est rare), se rencontrent à peu près exclusivement dans la *sclérodermie* (60 % des cas).

Les anticorps antinucléaires se rencontrent également mais à des titres moins élevés dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, les hépatites chroniques.

Identification des anticorps

L'IFI dépiste les Ac antinucléaires.
En cas de recherche positive, il reste à identifier précisément les anticorps par d'autres méthodes car l'aspect de la fluorescence, bien qu'évocateur, ne suffit pas.

MÉTHODES

Anticorps anti-ADN

Les anticorps anti-ADN bicaténaire (ou natif) sont dosés en immunofluorescence indirecte sur frottis de *Chritidia luciliae* ou par Elisa, deux méthodes simples confirmées si besoin par le test radio-immunologique de Farr, technique la plus sensible (*voir Anticorps anti-ADN natif, p. 41*).
Les anti-ADN monocaténaires (dénaturés) sont dosés en Elisa et si besoin par le test de Farr.

Anticorps anti-ENA

Parfois appelés anticorps-ECT (anti-extrait de cellules thymiques), les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (ou ENA pour *Extractible Nuclear Antigen*) sont détectés par immunodiffusion double d'Ouchterlony ou en Elisa.
Leur nomenclature très hétérogène est fondée tantôt sur l'antigène contre lequel ils sont dirigés : anticorps anti-RNP (antiribonucléoprotéines), tantôt sur la maladie à laquelle ils sont associés : anticorps anti-SS-A ou anti-SS-B, tantôt sur le nom du patient qui a permis de les décrire : anticorps anti-Sm.
Pour les détecter, les laboratoires utilisent des panels de référence associant plusieurs antigènes.

Résultats

Anticorps anti-ADN

Les anticorps anti-ADN natif ne s'observent que dans le lupus érythémateux aigu disséminé. Ils sont très caractéristiques de cette maladie, et corrélés avec l'évolutivité du lupus. (*voir Anticorps anti-ADN natif, p. 41*)

Les anticorps anti-ADN monocaténaire sont peu spécifiques. Leur intérêt pratique se limite au diagnostic d'un lupus induit médicamenteux.

Anticorps anti-ENA

Anticorps anti-Sm

L'anticorps anti-Sm (découvert pour la première fois chez un malade appelé Smith), est très spécifique du LEAD mais ne s'y observe que dans 30 % des cas environ. Quand il existe, il assure le diagnostic.

Anticorps anti-RNP

L'anticorps anti-RNP (dirigé contre une ribonucléoprotéine nucléaire), est évocateur d'un syndrome de Sharp (ou connectivite mixte) lorsqu'il est présent à un titre élevé.
Il est également observé dans 30 à 40 % des lupus et 10 à 20 % des syndromes de Sjögren.

Anticorps anti-SS-A ou anti-Ro et anticorps anti-SS-B ou anti-La

L'anticorps SS-A (ou Ro) et/ou l'anticorps anti-SS-B ou anti-La, sont spécifiques du syndrome de Gougerot-Sjögren, où ils sont retrouvés dans environ 90 % des cas en Elisa.

Anticorps anti-histones

Les anticorps anti-histones se rencontrent dans les mêmes circonstances que les anti-ADNd (mono caténaires) et présentent pratiquement le même intérêt diagnostique. Ils permettent de dépister des lupus induits par les médicaments (isoniazide, hydralazine, hydantoïnes, procaïnamide, etc.). Un titre élevé d'anticorps anti-histone contrastant avec un titre faible d'anticorps anti-ADN natif évoque un lupus médicamenteux et à l'inverse, l'absence d'anticorps anti-histones exclut le diagnostic de lupus médicamenteux.

ANTICORPS ANTIFACTEUR INTRINSÈQUE

Le facteur intrinsèque gastrique est une glycoprotéine sécrétée comme l'acide chlorhydrique, par les cellules fundiques de l'estomac. En se combinant avec la vitamine B12 contenue dans les aliments, il forme un complexe qui se fixe sur des récepteurs spécifiques de l'iléon, ce qui permet l'absorption de la vitamine B12 dans l'iléon terminal.
Il est absent dans la maladie de Biermer qui est une gastrite atrophique auto-immune.

Recherche

On peut doser le facteur intrinsèque dans le liquide gastrique prélevé par tubage pendant les 20 min suivant une injection IM de pentagastrine (6 µg/kg).
Il est plus simple de rechercher dans le sérum les autoanticorps antifacteur intrinsèque produits au cours de la maladie. Ces anticorps bloquent la fixation du facteur intrinsèque sur la vitamine B12 (type I) ou se lient au complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, empêchant sa fixation sur le récepteur iléal (type II).
Les anticorps de type I sont mis en évidence soit en radio-immunologie soit en Elisa. Les anticorps de type II sont recherchés en radio-immunologie.

Résultats

Les autoanticorps antifacteur intrinsèque bloquants, de type I, sont retrouvés dans 60 à 70 % des sérums de biermériens. Ils ont une grande valeur diagnostique du fait de leur spécificité.
Les autoanticorps précipitants, de type II, ne sont retrouvés que dans un tiers des cas et seulement s'il existe également des anticorps de type I, ce qui leur enlève tout intérêt.

ANTICORPS ANTIPHOSPHOLIPIDES

Les anticorps antiphospholipides (aPL) sont des auto-anticorps dirigés contre les phospholipides plaquettaires de la prothrombinase. Trois d'entre eux (parmi la vingtaine connue) sont recherchés en routine: l'anticorps anticardiolipine (aCL), l'anticorps anti ß2 glycoprotéine 1 (anti-ß2 GP1), l'anticoagulant de type lupique.

Recherche

La présence d'anticorps antiphospholipides peut être détectée en Elisa sous la forme d'anticorps anti cardiolipine d'isotype IgG ou IgM à des titres élevés (supérieurs à 40) exprimés en UMPL (IgM) ou UGPL (IgG) ou d'anticorps anti-2 GP1 dont les titres sont exprimés en UI pour chacun des isotypes.
L'existence d'un anticoagulant lupique est suspectée devant l'allongement des temps d'un ou plusieurs tests de la coagulation dépendant des phospholipides. Parmi eux, le temps de céphaline activée qui est allongé de plus de six secondes et non corrigé par l'addition d'un plasma normal (voir p. Temps de céphaline avec activateur),
Le résultat est parfois rendu sous forme d'un indice de Rosner calculé après trois mesures du TCA (positif si supérieur à 15).

Clinique

Les aPL peuvent être reconnus devant l'allongement du TCA au cours d'un bilan de l'hémostase (préopératoire par exemple) ou devant une sérologie syphilitique dissociée : VDRL positif, TPHA négatif. (le cardiolipine, complexe de différents phospholpides anioniques et de calcium sert d'antigène pour le VDRL).

La présenc d'aPL est associée à la survenue de thromboses artérielles (cérébrales ou rétiniennes), veineuses (membres inférieurs), capillaires (cutanées) ou placentaires (avortements spontanés).

Thromboses et/ou pertes fœtales répétées, et présence d' anticorps antiphospholipides, confirmée par deux déterminations à huit semaines d'intervalle, définissent le syndrome des antiphospholipides (SAPL).
Ce syndrome, qui peut être grave en raison de la répétition à court terme des thromboses, et de la morbidité gravidique liée à l'ischémie placentaire, s'associe à un lupus dans un tiers des cas environ.

ANTICORPS ANTITRANSGLUTAMINASE (t-TG-IgA)

Ce sont des marqueurs sérologiques de la maladie cœliaque.

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune provoquée par une intolérance au gluten. Elle est caractérisée par une atrophie villositaire du grêle proximal à l'origine d'une malabsorption réversible sous régime sans gluten mais aussi de troubles fonctionnels intestinaux peu spécifiques. La recherche d'anticorps antitransglutaminase tissulaire contribue à son diagnostic.

Précautions de prélèvement

Il est important de doser au préalable les immunoglobulines IgA car un déficit en IgA s'observe dans 3 à 11 % des maladies cœliaques et rend le diagnostic sérologique difficile à interpréter.

Recherche

Il est possible de rechercher des anticorps antigliadine, IgG ou IgA mais ils ont une spécificité assez faible de l'ordre de 70 %.

Les anticorps IgA anti-endomysium (Em-IgA) ont une spécificité proche de 100 %, mais ils ont l'inconvénient d'être recherchés en immunofluorescence sur des coupes d'œsophage simien. Leur recherche est délicate et leurs résultats sont opérateur-dépendants.

L'identification en 1997 de la transglutaminase comme l'antigène cible des autoanticorps anti-endomysiaux a permis de remplacer le titrage des anticorps anti-endomysium par celui des anticorps antitransglutaminase tissulaire (tTG-IgA) qui ont une valeur diagnostique comparable. La plupart des laboratoires titrent ces anticorps anti-tTG-IgA en Elisa. Il est possible d'y associer la recherche des anticorps antigliadine IgG et IgA.

Clinique

Malgré la bonne spécificité de ces marqueurs sérologiques, il est nécessaire de confirmer le diagnostic par biopsie du grêle aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte car le diagnostic implique l'observance d'un régime sans gluten astreignant, la vie durant.

Les anticorps IgA anti-endomysium (Em-IgA) ont une spécificité proche de 100 %. Ils ont l'inconvénient d'être recherchés en immunofluorescence sur des coupes d'œsophage simien.

Leur recherche est délicate, leurs résultats sont opérateurs dépendants. L'identification en 1997 de la transglutamine comme l'antigène cible des anticorps anti-endomysium a permis de remplacer le titrage des anticorps anti-endomysium par celui des anticorps anti-transglutaminase tissulaire (tTG-IgA) qui ont une valeur diagnostique comparable.
La plupart des laboratoires titrent ces anticorps anti-tTG-IgA en Elisa. Il est possible d'y associer la recherche des anticorps antigliadine IgG et IgA.
Les examens sérologiques contribuent au contrôle de l'efficacité du traitement. Les titres des anticorps chutent en quelques mois après l'introduction du régime et ne doivent plus être décelables après 12 à 24 mois.
Près de 95 % des malades expriment un HLA de classe II de type DQ2 ou DQ8 et le risque de maladie cœliaque est accru chez les apparentés au premier degré des patients (10 %), chez les diabétiques de type 1 (5 %) et chez les porteurs d'anomalies auto-immunes (thyroïdite, cirrhose biliaire primitive, dermatite herpétiforme, psoriasis, vitiligo, etc.). Un dépistage sérologique chez les porteurs asymptomatiques de HLA DQ2 et dans les populations à risque a été proposé.

ANTICORPS ANTITHYROÏDIENS (ACAT)

Ces autoanticorps comprennent les anticorps antithyroglobuline, une protéine iodée présente dans la substance colloïde des vésicules thyroïdiennes (anti-TGB), les anticorps anti-thyropéroxydase, une enzyme clé de la biosynthèse thyroïdienne, (anticorps anti-TPO), les anticorps antirécepteurs de la TSH (anti-RTSH).

Valeurs usuelles

Des anticorps antithyroïdiens sont présents à des titres faibles chez 5 % à 10 % des sujets normaux. Leur prévalence augmente avec l'âge.

Bien qu'exprimés en unités internationales, ces seuils de positivité varient selon les laboratoires et les techniques. À titre indicatif :

– anti-TPO < 80 UI/mL ;

– anti-TG < 100 UI/mL ;

– anti-R-TSH < 15 UI/L.

En principe les résultats sont rendus sous forme qualitative (présence/absence). Le titre U est donné que lorsque la valeur seuil est dépassée.

Clinique

ANTICORPS ANTI-TPO

Des anticorps anti-TPO sont présents dans les thyroïdites auto-immunes (thyroïdites lymphocytaire chroniques) : thyroïdite auto-immune asymptomatique, thyroïdite de Hashimoto, thyroïdite atrophiante.

Ils sont un signe important de *thyroïdite de Hasbimoto* où des anticorps anti TPO sont présents dans 90 % des cas.

La thyroïdite de Hashimoto, touche la femme entre 30 et 60 ans, se révèlant par un goitre, modéré, non inflammatoire, euthyroidien du moins au début. Les anticorps antithyroïdiens sont présents dans le sérum à un taux élevé (pouvant dépasser 1/10 000). L'échographie montre des zones hypoéchogènes disséminées « en damier » dans le corps thyroïde.

La maladie évolue lentement vers l'insuffisance thyroïdienne dans 80% des cas.

Le titre des anticorps anti-thyroïdiens est faible ou nul dans les thyroïdites non auto-immunes : thyroïdite subaiguë de De Quervain, radique, sarcoïdosique etc.

Anticorps anti TGB

Le dosage des anticorps anti-globuline n'est plus indiqué ces anticorps étant exceptionnellement présents de façon isolée
Une exception toutefois : en cas de cancer thyroïdien le dosage de l'anticorps anti-TGB est nécessaire à la validation du dosage de la thyroglobuline qui sert à détecter les récidives après thyroïdectomie. L'anticorps anti-TGB est en effet susceptible d'interférer avec ce dosage

Anticorps anti-récepteur de la TSH

Cet anticorps est présent dans 80 % des maladies de Basedow et sa recherche concourt au diagnostic de la maladie. Sous l'influence du traitement.il diminue ou disparaît.
Les anticorps anti-RTSH sont de deux types. Les uns miment les effets dela TSH. Les autres bloquent la fixation de la TSH. Seuls ces derniers sont dosés en routine.

Le titrage des anticorps anti-TSH est utile dans le suivi des femmes enceintes ayant des antécédents de maladie de Basedow afin de dépister les hyperthyroïdies néo-natales (du fait du passage transplacentaire d'anticorps TSH stimulants).

> **Remarque**
> En dehors d'une suspicion de thyroïdite de Hashimoto, c'est-à-dire d'un contexte de goitre récemment apparu chez une femme encore jeune, le dosage des anticorps anti-TPO est rarement indiqué.

ANTIÉPILEPTIQUES (DOSAGE)

Les antiépileptiques les plus courants (*Dépakine*®, *Di-Hydan*®, *Gardénal*®, *Tégrétol*®) sont dosés en routine dans le sérum.
On admet généralement les valeurs suivantes chez l'adulte :

Antiépileptique	**Concentration thérapeutique (mg/L et µmol/L)**	**Seuil de toxicité (mg/L)**
Carbamazépine (*Tégrétol*)	4 à 12/15 à 50	15
Phénobarbital (*Gardénal*)	15 à 30/65 à 130	40
Phénitoïne (*Di-Hydan*)	5 à 15/20 à 60	20
Valproate de sodium (*Dépakine*)	40 à 80/280 à 560	120

Le dosage permet de confirmer une suspicion de surdosage.
En cas de crises survenant en dépit du traitement, une concentration basse évoque une mauvaise observance, mais ne dispense pas de rechercher une autre cause, éventuellement grave, à l'origine de la reprise des crises (une lésion cérébrale par exemple).

ANTIGÈNE CARCINO-EMBRYONNAIRE (ACE)

L'antigène carcino-embryonnaire (ACE), une protéine fœtale qui normalement n'est plus synthétisée après la naissance, est un antigène circulant associé aux cancers colorectaux. C'est le marqueur de référence dans le cancer du côlon.
Il est reconnu par un anticorps dirigé contre un extrait de muqueuse colique embryonnaire.

Valeurs usuelles

Chez l'adulte : < à 5 ng/mL (5 µg/L).
Un peu plus (7,5 ng/mL) chez la femme.
Le tabagisme augmenterait ces valeurs.

Clinique

Cancer colorectal

La concentration de l'ACE s'élève préférentiellement dans les cancers colorectaux, où une valeur supérieure à 25 ng/mL est très fréquente (jusqu'à 90 % des patients dans certaines séries).
Son élévation est assez bien corrélée au degré d'extension du cancer de sorte que le dosage préopératoire de l'ACE peut être utile pour distinguer, parmi les patients sans envahissement ganglionnaire, ceux qui sont à haut risque de récidive. Toutefois même si ce dosage a une valeur pronostique, aucune donnée de la littérature ne suggère son intérêt pour décider d'un traitement adjuvant (Anaes).
La surveillance postopératoire par dosages répétés d'ACE permet de dépister des récidives, ou des métastases avec une avance de quelques semaines à quelques mois sur le diagnostic clinique ou radiologique. Mais il n'est pas démontré que cette découverte en permettant une stratégie thérapeutique plus précoce améliore la survie de façon significative (Anaes).
L'ACE est le paramètre biologique le plus sensible pour la détection des métastases hépatiques des cancers colorectaux, surtout s'il est associé à celui des γGT et à l'échographie hépatique. Une échographie hépatique normale associée à une concentration sérique augmentée de l'ACE est une indication à des investigations complémentaires (Ligue contre le cancer).

Autres cancers

L'ACE n'est pas spécifique du cancer colorectal. Des élévations supérieures à 25 ng/mL s'observent dans d'autres adénocarcinomes du tube digestif (œsophage, estomac), dans les cancers des bronches, du pancréas, et des ovaires, dans la rectocolite hémorragique, la maladie de Crohn, les hépatites chroniques, les pancréatites chroniques.

ANTIGÈNES DU COMPLEXE MAJEUR D'HISTOCOMPATIBILITÉ ☛ HLA
ANTIGÈNE HLA B27 ☛ HLA
ANTIGÈNE SPÉCIFIQUE DE LA PROSTATE ☛ PSA : *PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN*

ANTITHROMBINE

Cette glycoprotéine synthétisée par l'hépatocyte et la cellule endothéliale est un inhibiteur physiologique de la coagulation. Elle neutralise la thrombine et cette neutralisation est fortement accélérée par l'héparine.
Un déficit héréditaire ou acquis en antithrombine (jadis appelée antithrombine III ou AT III) peut être à l'origine de thromboses et/ou d'une inefficacité de l'héparine.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur tube citraté (le dosage doit être effectué sur le plasma et non dans le sérum car l'AT est consommée *in vitro* pendant la coagulation) de préférence avant toute héparinothérapie.

Valeurs usuelles

Méthode immunologique :
0,22 à 0,39 g/L
Méthode biologique :
de 80 % à 120 % de l'activité d'un pool de plasmas normaux.
Le taux d'AT est diminué de moitié chez le nouveau-né, se normalisant à l'âge de 6 mois.

Clinique

Déficit héréditaire en AT

Un déficit héréditaire, se transmettant sur le mode autosomique dominant avec une pénétrance variable, s'observe dans environ 1/5 000 de la population.
Il se révèle avant 40 ans par des thromboses veineuses à répétition, compliquées dans environ un tiers des cas d'embolies pulmonaires. L'héparine est inefficace. L'AT varie entre 30 et 60 %.
Un déficit en AT doit être recherché :
– chez tout patient présentant une maladie thromboembolique avant 45 ans ou une maladie thrombo-embolique après 50 ans sans facteur favorisant ;

– devant toute maladie thromboembolique récidivante ou de siège insolite ;
– en cas de résistance à l'héparine ;
– et avant tout traitement œstroprogestatif, s'il existe des antécédents familiaux de thrombose avant 50 ans.

Déficit acquis en AT

Des diminutions de l'AT s'observent au cours des insuffisances hépatocellulaires, et des syndromes néphrotiques. Ce déficit joue sans doute un rôle dans les thromboses des syndromes néphrotiques.

L'AT est consommée de façon excessive dans les CIVD au point que son dosage a été proposé comme test de diagnostic précoce. Dans cette situation, le déficit en AT peut être accru par l'héparinothérapie même à faible dose : il faut apporter de l'AT supplémentaire.

Les œstrogènes de synthèse entraînent une diminution inconstante et modérée (environ 10 %) de l'activité AT, susceptible toutefois de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt des contraceptifs.

Remarque

En cas de thrombose chez un patient souffrant de déficit en antithrombine, une résistance à l'héparine est habituelle imposant l'utilisation de fortes doses. Si malgré l'élévation des doses, l'hypocoagulabilité souhaitée n'est pas obtenue, il convient d'ajouter à l'héparine des concentrés d'AT. Relais précoce par des AVK à doses efficaces (INR 2 à 3).

APOLIPOPROTÉINES

Les lipides circulent dans le plasma sous forme de lipoprotéines. À la surface (apo) de ces micelles se trouvent des apolipoprotéines qui sont responsable de leur stabilité. Une vingtaine d'apolipoprotéines sont connues à ce jour (Apo A, B, C, E, etc.).

En pratique médicale courante, ne sont étudiées que les apolipoprotéines A qui se trouvent à la surface des HDL (*High Density Lipoproteins*) et les apolipoprotéines B constituants des LDL (*Low Density Lipoproteins*).

L'apo A I représente 80 % des protéines des HDL qu'elle structure.

L'Apo B 100 est indispensable à la synthèse des VLDL par le foie. Elle est le liguant pour l'épuration des LDL par les récepteurs internalisant les LDL.

L'apo B 48 contribue à la synthèse des chylomicrons.

Précautions de prélèvement

Prélever après 12 heures de jeûne, à distance d'une infection, d'un accident vasculaire, d'une grossesse.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.

À titre indicatif, chez l'adulte :

– apolipoprotéine AI : 1,20 à 1,80 g/L ;

– apolipoprotéine B : 0,70 à 1,30 g/L ;

– rapport Apo B/Apo A $\leq$ 0,5.

Chez la femme, avant la ménopause les concentrations de l'apo B sont plus faibles que chez l'homme.

Clinique

Apolipoprotéines A

L'élévation de la lipoprotéine AI témoigne d'une bonne élimination du cholestérol et constitue une garantie contre l'athérosclérose. L'apolipoprotéine A1 est augmentée par l'exercice physique prolongé (marathon) et la consommation modérée d'alcool.

Une isoforme de l'apoprotéine AI est augmentée dans les hyperalphalipoprotéinémies familiales de transmission autosomique dominante, et dont le gène reste inconnu. Le HDL cholestérol est > 0,7 g/L chez l'homme, > 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.

Il existe un déficit en Apo A-I dans la maladie de Tangier (grosses amygdales orange, opacités cornéennes, polynévrites) et dans le déficit en LCAT (lécithine-cholestérol-acyl-transférase) ou *fish-eye disease* caractérisée par des opacités cornéennes, une insuffisance rénale. Il n'y a pas d'athérosclérose dans la première. L'athérosclérose est précoce dans la seconde.

Apolipoprotéines B

L'élévation au-delà de 1,30 g/L de l'apolipoprotéine B totale constitue un facteur de risque de maladie coronarienne (consensus ARCOL).

L'apo B est très basse ou nulle au cours de l'abêtalipoprotéinémie, une maladie rare caractérisée par une ataxie, une rétinite pigmentaire, une acanthocytose et une malabsorption. Cholestérol et triglycérides sont effondrés.

Autres apolipoprotéines

Les autres apolipoprotéines sont rarement dosées.
Le déficit familial en apolipoprotéine C II avec hyperchylomicronémie (maladie exceptionnelle) se traduit par des pancréatites à répétition dès l'enfance ou chez l'adulte.

Remarque

En pratique courante, le dosage de l'apolipoprotéine AI et de l'apolipoprotéine B totale n'est pas plus informatif que le dosage du cholestérol HDL et le calcul du LDL cholestérol. Il ne se justifie pas dans le cadre de la surveillance d'une hyperlipémie traitée.

ARP ☛ Rénine plasmatique
ASAT ☛ Transaminases

ASCITE (LIQUIDE D')

La ponction exploratrice, indispensable devant toute ascite, oriente le diagnostic étiologique de l'épanchement péritonéal.

Aspect

Le liquide peut être citrin, hémorragique (hématique s'il existe plus de 10 000 hématies/mm^3, sanglant s'il en existe plus de 100 000/mm^3), puriforme ou chyleux.

Chimie

Le dosage *des protides* permet d'opposer les ascites transsudatives contenant moins de 20 g/L de protides et les ascites exsudatives contenant plus de 30 g/L de protides.

- Une ascite exsudative doit évoquer une carcinose péritonéale (surtout s'il y a plus de 40 g de protides/L), une infection tuberculeuse (plus de 30 g/L) ou à germes banals, une ascite pancréatique ou due à une péricardite chronique constrictive ;
- Une ascite transsudative est quasiment toujours due à une cirrhose, exceptionnellement à une insuffisance cardiaque.

La concentration *en lipides* est supérieure à 3 g/L (et souvent 5 g/L) en cas d'ascite chyleuse. Les ascites chyleuses sont dues à des cancers ganglionnaires (lymphomes ou métastases) ou digestifs. La vieille distinction entre ascite chyliforme (lipides inférieurs à 3 g/L) et chyleuse (lipides supérieurs à 5 g/L) n'est plus retenue.

Cytologie

La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose ou une pathologie tumorale.
La richesse en polynucléaires neutrophiles d'une ascite doit faire porter le diagnostic d'infection même si l'examen bactériologique est négatif.

Bactériologie

La culture du liquide d'ascite doit être systématique à la recherche de germes banals et de bacilles tuberculeux. Son résultat peut être tardif.

Ascite cirrhotique

L'ascite cirrhotique est jaune clair, transparente.

Elle contient de 5 à 20 g de protides/L (sauf après des ponctions répétées où les protides peuvent atteindre 30 g/L).

L'infection du liquide d'ascite, suspectée en cas de fièvre, de douleurs abdominales et/ou d'aggravation de la cirrhose, n'est prouvée en toute rigueur que lorsqu'un germe est isolé par l'asciculture. C'est rare et c'est pourquoi d'autres signes – indirects – doivent être recherchés.

Contrairement aux épanchements pleuraux la composition chimique des liquides d'ascite se modifie peu en cas d'infection. Il n'y a pas d'augmentation des LDH au-delà du taux sérique, la baisse du rapport glucose dans l'ascite/glycémie est modeste, la diminution du pH (inférieur d'au moins 0,10 au pH artériel) peut rester modérée.

Aussi est-ce le nombre de polynucléaires dans l'ascite qui est habituellement retenu comme le meilleur signe d'infection lorsqu'il dépasse 75/µL.

L'évolution vers un hépatocarcinome se traduit par un liquide sanglant riche en protides et/ou contenant un taux élevé d'alphafœtoprotéine (*voir ce mot*).

Ascite cancéreuse

L'ascite carcinomateuse peut être citrine, hémorragique ou chyleuse. Très riche en protides (plus de 40 g/L), elle contient souvent beaucoup d'hématies (plus de 10 000/mm^3) et de leucocytes (plus de 1 000/mm^3). La fibronectine est augmentée. On peut y trouver des cellules carcinomateuses.

Les trois grandes causes d'ascites néoplasiques sont : les tumeurs de l'ovaire, les hépatocarcinomes et les cancers digestifs.

Ascite tuberculeuse

L'ascite de la tuberculose péritonéale est claire, riche en protides (plus de 30 g/L). Les cellules qu'elle contient sont principalement (plus de 70 %) des lymphocytes ; les hématies sont rares. Le BK est rarement mis en évidence tant par l'examen direct que par les cultures, d'où l'intérêt du diagnostic histologique.

Ascite pancréatique

L'ascite des pancréatites peut être claire, trouble, hémorragique ou chyleuse. La concentration d'amylase qui est très augmentée oriente le diagnostic.

BARR (CORPUSCULE DE) SEXE CHROMATINIEN

Chez la femme, seul l'un des deux chromosomes X est actif. L'autre peut être mis en évidence dans les noyaux des cellules somatiques, grâce à une coloration appropriée, sous la forme d'une petite masse. Cette chromatine sexuelle de Barr, visible dans au moins 20 % des cellules des personnes de sexe féminin, permet de déterminer un « sexe chromatinien ».

Technique

Le sexe chromatinien est recherché sur les cellules de la muqueuse jugale prélevées à la face interne de la joue.
Coloration à l'hématoxyline après fixation sur un frottis…
Les corpuscules sont bien visibles dans le noyau, accolés à la membrane nucléaire.

Valeurs usuelles

– Chez la femme (XX) : 20 à 50 % des cellules observées contiennent un corpuscule de Barr.
– Chez l'homme (XY) : moins de 5 %.

Clinique

Un corpuscule de Barr correspond à l'existence de 2 X dans le génotype.
Il est donc absent chez les femmes atteintes de syndrome de Turner (X0), présent chez les hommes souffrant d'un syndrome de Klinefelter (XXY).
Le syndrome de Turner associe une petite taille et une dysgénésie gonadique. Cette dernière est la cause d'un impubérisme et d'une aménorrhée primaire avec stérilité.
Le syndrome de Klinefelter se traduit par une atrophie testiculaire avec azoospermie – le diagnostic est porté dans les consultations de stérilité –, une gynécomastie et, souvent, un aspect longiligne avec macroskélie.
Le test de Barr est utilisé pour confirmer le sexe féminin des athlètes lors des compétitions sportives.

BENCE JONES (RECHERCHE D'UNE PROTÉINURIE DE)

La protéine de Bence Jones (PBJ), appelée ainsi en hommage à celui qui, pour la première fois, la mit en évidence dans les urines d'un patient atteint de myélome (1845), le chirurgien londonien Bence Jones, est un dimère de chaînes légères d'immunoglobulines. Elle passe dans les urines lorsqu'une immunoglobuline monoclonale pathologique est clivée en chaînes lourdes (qui restent dans le plasma) et en chaînes légères (qui passent dans les urines).
Elle apparaît dans 60 à 70 % des myélomes.

Recherche

La PBJ se recherchait jadis grâce aux caractères de thermosolubilité de la protéine, un test peu sensible (il faut une concentration de PBJ > 1 g/L). Aussi est-il abandonné au profit de l'immuno-électrophorèse des urines de 24 heures. La PBJ migre entre les α-2 et les ß globulines. La nature de la chaîne légère en cause (lambda ou kappa) est déterminée par le même examen.

Clinique

En cas de myélome, la découverte d'une PBJ est de mauvais pronostic, car l'amylose et l'insuffisance rénale sont plus fréquentes dans les formes avec PBJ. La chaîne légère lambda est de plus mauvais pronostic que la kappa.
Les myélomes dont la protéinurie de BJ est inférieure à 4 g/24 heures sont classés stade I (masse tumorale basse) ; ceux dont la protéinurie de BJ est supérieure à 12 g/24 heures sont classés stade III (masse tumorale haute).
Environ 10 % des myélomes sont des myélomes à chaînes légères. Dans ce cas, seules sont synthétisées par les plasmocytes anormaux des chaînes légères (κ ou λ) qui sont aussitôt éliminées dans les urines. Il n'y a pas de dysprotéinémie : la VS est normale ainsi que l'électrophorèse sérique. La protéinurie de Bence Jones est alors le seul signe électrophorétique du myélome.
Voir p. 226 Immunoglobulines (dosage).

BÊTA-HCG ☛ HCG (HORMONES CHORIONIQUES GONADOTROPES)

BICARBONATES

Le couple bicarbonates-acide carbonique est le principal système tampon extracellulaire. Il est repris dans l'équation d'Henderson-Hasselbalch, dans laquelle la concentration des ions H^+ du plasma (normale 38 à 42 nmol/L) est exprimée sous la forme de son logarithme décimal changé de signe, le pH.

$pH = 6{,}1 + \log (HCO_3^-)/(CO_3H_2) = 6{,}1 + \log (HCO_3^-)/0{,}03\ PaCO_2$

Toute modification du dénominateur de l'équation (c'est-à-dire un trouble ventilatoire) entraîne une modification de son numérateur (les bicarbonates plasmatiques régulés par le rein) et inversement.

Précautions de prélèvement

1 mL de sang sur héparine ou sur tube sec, dans le cadre d'un ionogramme sanguin (*voir p. 241 Ionogramme*).

Valeurs usuelles

22 à 26 mmol/L (ou mEq/L).

Clinique

HYPERBICARBONATÉMIES (ALCALOSES MÉTABOLIQUES)

L'alcalose métabolique est définie par l'élévation simultanée du pH > 7,42, et des bicarbonates plasmatiques > 26 mmol/L.

Elle est rarement symptomatique, décelée généralement par la lecture d'un ionogramme demandé systématiquement.

Les causes les plus fréquentes de l'alcalose métabolique sont d'une part les vomissements et les aspirations gastriques (des pertes d'HCl sont équivalentes à l'addition de bicarbonates), d'autre part la prise de diurétiques thiazidiques ou de l'anse (qui augmentent la réabsorption des bicarbonates).

Tous deux provoquent une contraction du volume extracellulaire qui entretient l'alcalose.

Plus rarement, l'alcalose métabolique traduit un hyperaldostéronisme (primaire ou secondaire) ou un hypercortisolisme (*voir p. 22 Aldostérone et p. 120 Cortisol*), situations dans lesquelles le volume extracellulaire est augmenté.
L'alcalose métabolique favorise l'hypokaliémie. C'est son risque essentiel.

Hypobicarbonatémies (acidoses métaboliques)

L'acidose « métabolique » est définie par la baisse simultanée, du pH < 7,38 et des bicarbonates plasmatiques < 22 mmol/L.
Le signe clinique le plus habituel de l'acidose métabolique est la « dyspnée » de Kussmaul, ou hyperventilation *sine materia*, qui n'échappe pas à un examinateur averti. Elle abaisse la $PaCO_2$, ce qui tend à remonter le pH. La baisse de la $PaCO_2$ est normalement de 1,25 mmHg pour chaque diminution d'une mmol/L de la concentration des bicarbonates. Si tel n'est pas le cas, c'est qu'il existe une acidose respiratoire associée.

L'acidose métabolique peut être due soit à une surcharge acide (un excès d'ions H^+), endogène ou exogène, soit à une perte de bicarbonates digestive ou rénale.

Trou anionique

En cas d'acidose métabolique, la première chose à faire est de calculer le « trou anionique » (*voir p. 241 Ionogramme sanguin*) qui permet de détecter les surcharges acides et les distinguer des pertes de bicarbonates.
Le trou anionique plasmatique représente la différence entre les cations mesurés et les anions mesurés. Comme le sodium est le principal cation mesuré et que le chlore et les bicarbonates sont les principaux anions mesurés, le trou anionique équivaut à :
$TA = [Na^+] - [Cl^- + HCO_3^-]$
Sa valeur normale est comprise entre 8 et 16 mEq/L (12 ± 4 mEq/L).
Elle doit être ajustée à l'albubinémie, toute baisse de 10 g d l'albumine sérique diminuant le trou anionique de 4 mmol/L.

Acidoses par surcharge acide

Lorsque l'acidose est liée à une accumulation d'ions H^+, le trou anionique se creuse et devient supérieur à 16 mmol/L.
Les principales causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé sont :
- l'acidose lactique habituellement liée à un choc ou un cancer ;
- l'acidocétose du diabète, de l'alcool ou du jeûne ; au cours de laquelle s'accumule du bêta-hydroxybutyrate qui constitue alors le principal anion non mesuré ;
- l'insuffisance rénale au cours de laquelle augmentent les sulfates, phosphates et urates non mesurés dans l'ionogramme.

Leur diagnostic est en général évident, surtout lorsque le « trou » dépasse 25 mmol/L.
L'acidose diabétique en est l'archétype. Elle se traduit par un signe fondamental, expression directe de l'acidose : la polypnée de Kussmaul. Dans le sang, l'hyperglycémie est élevée, supérieure à 20 mmol/L. Le pH artériel est abaissé au-dessous de 7,30 confinant à 7 dans les formes graves. Les bicarbonates plasmatiques sont effondrés (en moyenne 6 mmol/L), le trou anionique est supérieur à 16 mmol/L.
La natrémie est d'ordinaire abaissée. La kaliémie est élevée proportionnellement à l'acidose. L'osmolalité plasmatique mesurée est toujours élevée. La créatinine est élevée de façon artéfactuelle car les corps cétoniques interfèrent avec son dosage par les automates.

Acidoses en pertes de bicarbonates.

Lorsque l'acidose est liée à des pertes de bicarbonates, ceux-ci sont remplacés par du chlore dans la colonne des anions. Le trou anionique reste normal et cette forme d'acidose métabolique est dite « hyperchlorémique ».
La perte de bicarbonate peut être *digestive* (le liquide fécal peut contenir jusqu'à 35 mmol/L de bicarbonate) : acidose des diarrhées aiguës importantes ou des diarrhées chroniques quelle qu'en soit la cause.

Elle peut être *rénale*, les pertes étant dues ici à une insuffisance de la réabsorption des bicarbonates ou une diminution de leur régénération. Ces anomalies sont regroupées sous le terme d'*acidose tubulaire rénale*, diagnostic à évoquer chez tout patient ayant une acidose métabolique à trou anionique normal sans explication clinique évidente.
On distingue l'acidose distale de type I due à une incapacité rénale à sécréter des ions H^+, l'acidose tubulaire proximale de type II liée à une incapacité à réabsorber les bicarbonates, toutes deux hypokaliémiques, et l'acidose tubulaire distale hyperkaliémique de type IV, par production insuffisante d'ammoniaque.

- Chez l'enfant l'acidose tubulaire proximale de type II s'observe dans diverses maladies génétiques dont la cystinose est la plus fréquente. Souvent elle n'est pas isolée entrant dans le cadre d'un syndrome de Fanconi (glycosurie normoglycémique, amino-acidurie, hyperphosphaturie). Chez l'adulte, où elle est plus rare, elle est causée par l'excrétion urinaire de chaînes légères d'immunoglobulines au cours d'un myélome.
- L'acidose tubulaire distale de type I se rencontre chez l'adulte dans les maladies auto-immunes avec hyperimmunoglobulinémie ; Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, hypergammaglobulinémie chronique, CBP. Chez l'enfant elle est le plus souvent génétique.
  L'acidose, sévère, s'accompagne d'une hypercalciurie avec hypocitraturie responsable d'une néphrocalcinose. Le diagnostic nécessite une épreuve d'acidification urinaire en service spécialisé.
- L'acidose de type IV, la plus fréquente chez l'adulte, est le fait des néphrites intertitielles chroniques, des uropathies obstructives, de l'amylose rénale. Elle est évoquée devant une

hyperkaliémie persistante en l'absence d'insuffisance rénale ou de prise de diurétiques épargneurs de potassium.

HYPER ET HYPOBICARBONATÉMIES SECONDAIRES À DES TROUBLES VENTILATOIRES

Acidose respiratoire

L'acidose respiratoire ou « gazeuse », définie par une baisse du pH < 7,38 et une élévation de la $PaCO_2$ > 45 mmHg, est due à une hypoventilation alvéolaire quelle qu'en soit la cause. En principe, elle provoque une hyperbicarbonatémie (*voir l'équation d'Henderson-Hasselbalch*). En réalité, l'élévation compensatoire des bicarbonates reste très modeste sinon nulle dans l'acidose respiratoire aiguë. Elle n'est sensible que dans l'acidose respiratoire chronique où elle peut aller jusqu'à 4 mmol/L par élévation de 10 mmHg de la $PaCO_2$.

Alcalose respiratoire

L'alcalose respiratoire ou « gazeuse », définie par une élévation du pH > 7,42 et une diminution de la $PaCO_2$ < 35 mmHg, provoque une hypobicarbonatémie modérée.

– L'alcalose gazeuse aiguë avec hypocapnie par hyperventilation est due, le plus souvent, à une maladie pulmonaire aiguë hypoxémiante (hypoxie-hypocapnie) : embolie pulmonaire, OAP, pneumonie, etc.
  Lorsque l'alcalose est normoxémique, elle est d'origine centrale, en rapport avec une hyperventilation due à l'anxiété, au choc, ou à une intoxication par l'aspirine.
– L'alcalose gazeuse chronique complique des situations aussi diverses que l'insuffisance hépatique chronique, les traumatismes crâniens et la grossesse. Ici l'hypocapnie provoque, après quelques jours, une bicarbonaturie par inhibition de la réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates. Là encore la baisse des bicarbonates reste modeste.

Note : Syndrome de Fanconi

Le syndrome de Fanconi est une atteinte généralisée des fonctions tubulaires proximales aboutissant à la fuite urinaire de composés habituellement réabsorbés dans le tube proximal. Il en résulte une hypophosphatémie qui peut entraîner un rachitisme ou une ostéomalacie, une glycosurie rénale, une amino-acidurie et une acidose tubulaire rénale de type 2 liée à une fuite de bicarbonate dans l'urine.

Le syndrome de Fanconi est rare chez l'adulte, le plus souvent lié à un myélome multiple à chaînes légères. Chez l'enfant, la cystinose, la maladie de Wilson et l'intolérance héréditaire au fructose sont des causes possibles.

Bilan électrolytique sanguin (BES) ☛ **Ionogramme plasmatique**
Bilan lipidique (EAL)
(Exploration d'une anomalie lipidique) ☛ **Cholestérol triglycérides**

BILHARZIOSES (SÉRODIAGNOSTIC)

Les bilharzioses, ces « maladies des pieds nus » contractées dans les eaux douces et stagnantes des zones tropicales, sont très répandues.

La bilharziose urinaire due à *Schistosoma haematobium* se révèle par des hématuries et provoque des scléroses de l'arbre urinaire. Elle sévit en Afrique.

La bilharziose intestinale est due aux quatre autres espèces. Elle se révèle par une diarrhée chronique et provoque des hépatosplénomégalies avec hypertension portale. *Schistosoma mansoni* sévit en Afrique et en Amérique (Caraïbes, Brésil), *S. intercalatum* en Afrique équatoriale. *S. japonicum et S. mekongi* ne s'observent qu'en Extrême-Orient (Chine, Philippines).

Diagnostic

Le diagnostic de bilharziose repose sur la mise en évidence d'œufs de bilharzies soit dans les selles enrichies (formes intestinales et hépatiques), soit dans les urines centrifugées recueillies après effort (formes urinaires), soit encore dans une biopsie rectale (formes digestives et urinaires).

Les œufs ne sont retrouvés qu'à la phase d'état, 2 à 3 mois après l'infestation. Leur émission est inconstante

Le diagnostic sérologique est plus précoce, utilisable dès la 3e ou 4e semaine et plus constant.

Techniques

Les techniques les plus usitées sont l'immunofluorescence indirecte sur des coupes de foie de souris parasitées (valeur seuil 1/10), l'hémagglutination (valeur seuil 1/64) et l'Elisa. Elles utilisent des antigènes provenant de *Schistosoma mansoni*, qui possède des antigènes de groupe.

Résultats

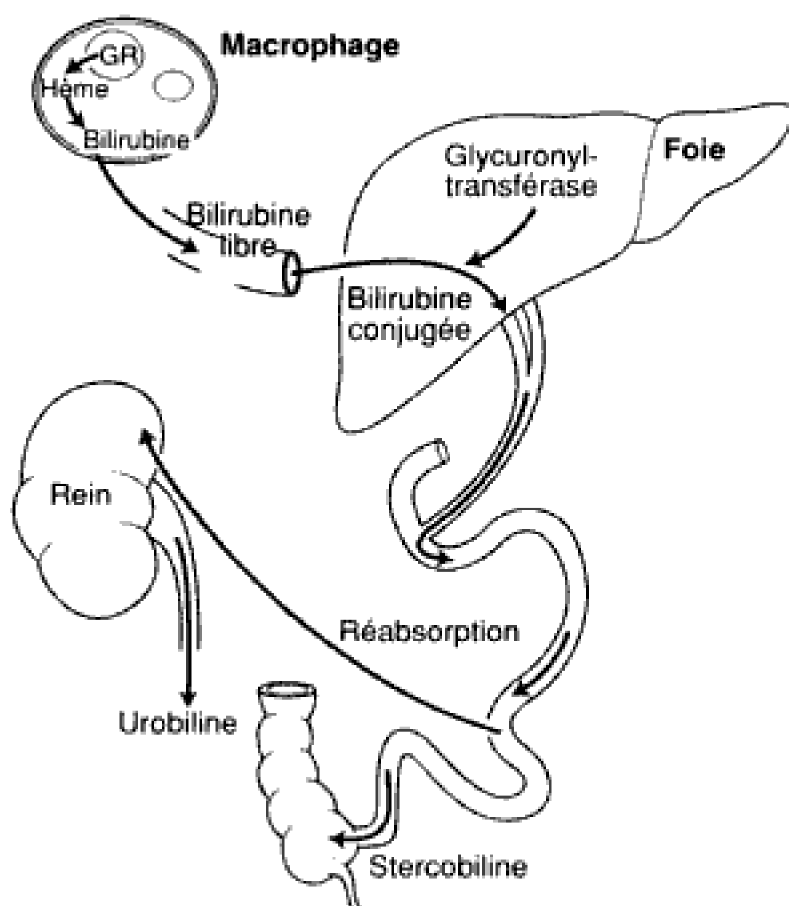
Le sérodiagnostic ne permet pas de préciser l'espèce.

Certaines bilharzioses (urinaires surtout) restent sérologiquement négatives bien qu'évolutives.

Les titres obtenus sont sans rapport avec la date ou l'importance de l'infestation.
Le traitement entraîne souvent dans les 30 jours une élévation du titre des anticorps considérée par certains comme une preuve de l'efficacité thérapeutique. Les anticorps (IgG) diminuent ensuite pendant 18 mois sans toujours disparaître complètement.

BILIRUBINE

La bilirubine est le produit ultime de la dégradation de l'hémoglobine dans les macrophages de la moelle osseuse. Libérée dans le plasma, sous une forme insoluble dans l'eau elle est véhiculée vers le foie liée à l'albumine. Dans le foie elle est glycuroconjuguée, ce qui la rend soluble et lui permet d'être excrétée par les voies biliaires dans l'intestin (*voir schéma*).



En référence à la réaction de Van den Bergh, la bilirubine conjuguée, soluble dans l'eau est parfois dite « directe », car elle est reconnue immédiatement, directement, la bilirubine non conjuguée est dite « indirecte » car elle n'est reconnue qu'après adjonction d'un agent de solubilité.

Précautions de prélèvement

Éviter l'hémolyse et l'exposition du prélèvement à la lumière.

Valeurs usuelles

La bilirubine plasmatique, est entièrement constituée de bilirubine non conjuguée ou « indirecte ».
Sa concentration est de 3 à 12 µmol/L en tout cas inférieure à 18 µmol/L (10 mg/L).
La concentration dans le plasma de la bilirubine conjuguée ou « directe » (intégralement éliminée par la bile) est théoriquement nulle ou très faible. En réalité, les dosages surestiment quelque peu cette fraction : < 4 µmol/L (2 mg/L).

Facteurs de conversion :

– $mg \times 1,7 = \mu mol$

– $\mu mol \times 0,58 = mg$

Un ictère est cliniquement décelable lorsque la bilirubine dépasse 50 µmol/L (30 mg).
Certains nouveau-nés présentent un ictère « physiologique » dû à l'immaturité hépatique. La bilirubinémie peut atteindre 200 µmol/L le troisième jour. L'ictère disparaît rapidement et, le cinquième jour, la bilirubine est < 35 µmol.

Clinique

Hyperbilirubinémies non conjuguées

Une hyperbilirubinémie est dite non conjuguée lorsqu'elle est constituée à 80 % ou plus de bilirubine libre (« indirecte »).
L'hyperbilirubinémie non conjuguée est généralement due à un excès de production (principalement une hémolyse), parfois à un défaut de glycuroconjugaison.

Excès de production (**hémolyse**)

Les excès de production comprennent toutes les hémolyses qu'elle qu'en soit la cause, les résorptions d'hématomes volumineux, les érythropoïèses « inefficaces » des anémies de Biermer ou réfractaires.
L'ictère hémolytique est habituellement discret. La bilirubine est de l'ordre de 30 à 40 mg/L (50 à 70 mmol/L) et dépasse rarement 100 µmol/L. L'excrétion biliaire de la bilirubine est augmentée et par conséquent du stercobilinogène colore les selles qui sont foncées.
Les épreuves fonctionnelles hépatiques sont normales. L'anémie est régénérative.
Chez le nouveau-né atteint d'hémolyse par incompatibilité fœto-maternelle, la production de bilirubine déborde rapidement les possibilités de transport dans le plasma qui sont faibles à cet âge (l'albumine est peu élevée). La bilirubine se répand dans les tissus riches en lipides et

imprègne les noyaux gris centraux. Cet ictère nucléaire peut être mortel ou laisser de graves séquelles neurologiques. Le dosage de la bilirubine est une urgence : de son résultat découle l'indication d'une photothérapie.

Défaut de glycuroconjugaison

Un déficit en glycuronyl-transférase caractérise la maladie de Gilbert (cholémie familiale). Cette affection à transmission autosomique dominante se traduit par un ictère chronique modéré isolé, tout à fait bénin. La bilirubinémie (qui augmente après un jeûne prolongé) ne dépasse pas 50 mg/L (85 mmol/L).

Hyperbilirubinémies conjuguées

Une hyperbilirubinémie est dite conjuguée lorsqu'elle est constituée à plus de 50 % par de la bilirubine conjuguée (« directe »).
L'hyperbilirubinémie conjuguée se signale par la présence de bilirubine dans les urines (puisque la bilirubine conjuguée, à la différence de la non conjuguée, est hydrosoluble).

Cholestase

L'hyperbilirubinémie conjuguée est presque toujours due à une cholestase

- La cholestase peut être *intra-hépatique* liée à l'inflammation hépatique : hépatite virale ou alcoolique, hépatite chronique, cirrhose biliaire primitive, cholestase médicamenteuse. Dans les ictères par hépatites, les transaminases sont élevées. L'insuffisance hépatocellulaire (temps de prothrombine) est plus ou moins marquée selon la gravité de l'ictère. Les examens de laboratoires (sérologie des hépatites par exemple) déterminent la cause de la jaunisse.
- La cholestase peut être *extra-hépatique* lorsque les voies biliaires sont obturées par une lithiase ou comprimées par une tumeur. Dans les ictères par obstruction extra-hépatique, le foie est gros, les selles sont décolorées faute de bilirubine, capable de se transformer en stercobilinogène dans l'intestin. Les phosphatases alcalines sont proportionnellement plus élevées que les transaminases. Le temps de prothrombine, allongé, est corrigé par la vitamine K. L'imagerie confirme la dilatation biliaire et reconnaît la cause de l'obstruction.

Défaut de protéines de transport

Les ictères à bilirubine conjuguée liés à la défaillance congénitale des protéines de transport intra-hépatique (Dubin-Johnson, Rotor) sont très exceptionnels.

BNP, *BRAIN NATRIURETIC PEPTID*, PEPTIDE NATRIURÉTIQUE DE TYPE B

Le facteur natriurétique de type B ou BNP (*Brain Natriuretic Peptide*), initialement isolé à partir du cerveau de porc (d'où son nom), est l'un des quatre peptides natriurétiques, avec l'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*), le CNP (peptide natriurétique C) et le peptide D.

Il est synthétisé par les myocytes des ventricules cardiaques, sous l'effet de l'élévation des pressions ventriculaires gauches et de l'étirement des cellules cardiaques.

Comme les autres peptides natriurétiques, le BNP produit une natriurèse, une vasodilatation et s'oppose à l'activité du système rénine angiotensine quand elle est excessive.

Le BNP a donc une action positive en cas d'insuffisance cardiaque.

Précautions de prélèvement

3 mL de sang sur tubes spéciaux, prélevés entre 8 et 10 heures le matin. Centrifuger immédiatement.

Valeurs usuelles

Le BNP est sécrété sous la forme d'un pro-BNP secondairement clivé en une forme active, le BNP et une forme inactive le NT-pro-BNP (fragment aminoterminal du pro-BNP). Le dosage de l'une ou l'autre forme donne des renseignements équivalents.

Mais la demi-vie du NT-pro-BNP étant 3 à 4 fois plus longue que celle du BNP, la concentration du NT-pro-BNP circulant est supérieure à celle du BNP.

La concentration plasmatique de BNP s'élève avec l'âge, probablement en raison d'une tendance à l'hypertrophie ventriculaire gauche chez les sujets âgés. Elle est légèrement plus élevée chez la femme surtout en cas de traitement hormonal substitutif de la ménopause.

Il existe plusieurs méthodes de dosage aussi bien pour la forme active que pour le NT-pro-BNP. Bien que les valeurs normales soient assez superposables quelles que soient les méthodes, il est prudent de se renseigner auprès du laboratoire.

À titre indicatif, chez l'adulte

– BNP :
  – après 55 ans : moins de 50 pg/mL (ng/L) chez l'homme,
  – après 75 ans : moins de 75 pg/mL ;

– NT-pro-BNP :
  – Après 55 ans : moins de 125 pg/mL (ng/L) chez l'homme,
  – Après 75 ans : moins de 450 pg/mL.

Certains laboratoires expriment les résultats en pmol/L ; conversion : *1 pg/mL = 0,29 pmol/L.*

Clinique

Insuffisance cardiaque

Rattacher une dyspnée aiguë à une insuffisance cardiaque (IC) peut être difficile notamment chez les sujets âgés, les obèses, les insuffisants respiratoires chroniques.

Dans un contexte de dyspnée aiguë, un NT-proBNP inférieur à 300 ng/L permet d'éliminer avec une grande probabilité le diagnostic d'insuffisance cardiaque.

En revanche, ce diagnostic est très probable lorsque le NT-proBNP est supérieur à 400 ng/L chez les personnes âgées de moins de 50 ans, à 900 ng/L chez les personnes âgées de 50 à 75 ans.

L'augmentation du BNP est surtout importante en cas d'insuffisance cardiaque systolique (avec HVG et diminution de la fraction d'éjection à l'échographie). Elle est moins constante en cas d'insuffisance cardiaque de type diastolique (sans hVG et avec une fraction d'éjection normale ou peu diminuée).

La concentration de BNP est corrélée à la sévérité de l'IC. Son dosage est utile pour adapter le traitement qui doit la faire baisser.

Chez les patients atteints d'IC le BNP est un marqueur du risque de mort subite généralement due à une fibrillation ventriculaire et pour certains il permet de sélectionner les patients susceptibles de bénéficier d'un défibrillateur implantable.

Syndromes coronariens aigus

La concentration de BNP ou de NT-pro-BNP est élevée dans les syndromes coronariens aigus. C'est un marqueur précoce d'infarctus, utile en cas de douleur sans élévation du segment ST, augmentant plus rapidement dans le sang que les CK-MB et la troponine I.

CA 15-3

Le CA (CA pour cancer antigène) 15-3 est un marqueur du cancer du sein. Il est reconnu par deux anticorps monoclonaux, l'un dirigé contre des antigènes membranaires de cancers du sein, l'autre contre des lipoprotéines du lait humain.
Sa sensibilité est faible (il n'est que présent dans 30 à 50 % des cancers du sein), sa spécificité médiocre.

Valeurs usuelles

Inférieures à 33 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancer du sein

Le CA 15-3 n'est ni assez sensible ni suffisamment spécifique pour pouvoir servir au diagnostic du cancer du sein. Néanmoins, en cas de métastases d'adénocarcinome d'origine inconnue, une élévation du CA 15-3 serait en faveur d'un cancer mammaire.
L'importance de la concentration de CA 15-3 est généralement reconnue comme facteur de pronostic mais son indépendance n'est pas établie.
Le dosage de l'antigène contribue à la surveillance d'un cancer du sein traité. Il s'élève dans 75 à 90 % des cas de rechutes ou de métastases dont il peut précéder de plusieurs mois la traduction clinique. Toutefois, l'opportunité de dosages systématiques et réguliers après traitement reste discutée car il n'est pas démontré que le traitement de rechutes ou de métastases infracliniques non décelables par l'imagerie améliore la survie (Anaes).
Lors du traitement d'une rechute ou d'une métastase, la baisse du CA 15-3 est un élément d'évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Autres tumeurs

Des concentrations élevées, mais inférieures à 50 U/mL de Ca 15-3, s'observent dans les cancers de l'ovaire et des poumons ainsi que dans diverses tumeurs bénignes du sein ou du foie, les hépatites.

> **Remarque**
> Le dépistage des formes familiales de cancers du sein se fait par l'analyse moléculaire des gènes impliqués : BCRA 1 et BCRA 2.

CA 19-9

Le CA 19-9 est un marqueur du cancer du pancréas. Il est reconnu par un anticorps monoclonal dirigé contre un extrait d'adénocarcinome colique humain. L'anticorps réagit avec un oligosaccharide haptène du groupe sanguin Lewis A. Les sujets Lewis négatifs, qui constituent 5 % de la population générale, n'ont pas de CA 19-9 dans le sang.

Valeurs usuelles

Inférieures à 37 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Cancers du pancréas

CA 19-9 est présent à des concentrations > 300 U/mL dans 80 % des cancers du pancréas. C'est un marqueur peu sensible comme les autres signes de tumeurs pancréatiques qui sont tardifs.

C'est aussi un marqueur peu spécifique. Le CA 19-9 s'élève également en cas de pancréatite chronique (jusqu'à 1 000 U/mL) et surtout en cas de cholestase, même bénigne (jusqu'à plusieurs milliers d'unités).

Cancers coliques

Le CA 19-9 est aussi un marqueur des cancers colorectaux. Mais sa sensibilité étant plus faible que celle de l'ACE, le dosage du CA 19-9 n'est pas recommandé dans la surveillance des cancers coliques (toutefois le CA 19-9 peut être dosé dans les cas où l'ACE est peu ou pas augmenté).

CA 125

Le CA 125 est un marqueur du cancer jithélial de l'ovaire (95 % des cancers de l'ovaire). Il est reconnu par un anticorps monoclonal dirigé contre une lignée cellulaire de cancer ovarien.

Valeurs usuelles

Inférieures à 35 U/mL (unités arbitraires).

Clinique

Le CA 125 est le meilleur marqueur des cancers ovariens, très utile pour la surveillance après traitement. Son augmentation peut précéder la traduction clinique des métastases.
La spécificité du CA 125 est faible. Des valeurs élevées s'observent également dans des cancers du côlon, de l'endomètre, du sein, dans l'endométriose, les infections pelviennes, les épanchements péritonéaux et pleuraux non cancéreux : certaines grossesses pathologiques, etc…
Il ne saurait servir au dépistage systématique.

CALCITONINE ☛ THYROCALCITONINE (TCT)

CALCIUM SANGUIN (CALCÉMIE)

Le calcium plasmatique ne représente qu'une fraction minime du capital calcique car la quasi-totalité (99 %) du calcium se trouve dans le squelette. Mais il intervient comme effecteur de nombreuses enzymes et, à ce titre, joue un rôle important dans l'automatisme cardiaque, la contraction des muscles lisses et striés, la conduction nerveuse. Le maintien de la calcémie dans les zones étroites de la normalité résulte du jeu conjugué de trois hormones : la vitamine D, la parathormone, la calcitonine.

Précautions de prélèvement

2 mL de sang sur héparinate de lithium. Patient couché, à jeun, en évitant la stase veineuse (la station debout, la période postprandiale, le garrot augmentent le calcium total).

Valeurs usuelles

Entre 2,20 et 2,60 mmol/L (soit entre 90 et 105 mg/L).

Facteurs de conversion :

– *mg × 0,025 = mmol*

– *mmol × 40 = mg*

L'interprétation de la calcémie doit tenir compte de l'albuminémie, car une partie du calcium plasmatique est liée aux protéines plasmatiques (forme dite non diffusible ou non ultrafiltrable). Une variation de 10 g d'albumine autour de 40 g/L fait varier la concentration calcique de 0,2 mmol.
Calcémie corrigée (mg/L) = calcémie (mg/L) + [40 - albuminémie (g/L)].

Clinique

HYPERCALCÉMIES

L'hypercalcémie est affirmée par la constatation à plusieurs reprises d'une calcémie > 105 mg/L (2,60 mmol).

Elle reste habituellement asymptomatique, mais au-delà de 3 mmol/L une asthénie, des nausées, une polyurie peuvent apparaître. Surtout, l'hypercalcémie (qui diminue QT sur l'électrocardiogramme) peut provoquer troubles du rythme et arrêt cardiaque. Une hypercalcémie > 3 mmol/L (120 mg/L) est une urgence.

Les causes d'hypercalcémie sont multiples (plus d'une vingtaine) mais les deux principales sont les cancers osseux et l'hyperparathyroïdie (90 % des cas).

Cancers

Les hypercalcémies néoplasiques posent peu de problèmes de diagnostic car lorsqu'elles surviennent, le cancer est généralement connu.

Elles sont dues à des métastases ostéolytiques (55 % des hypercalcémies hospitalières), bien visibles sur les radiographies ou les scintigraphies. Le cancer en cause est un cancer du sein dans la moitié des cas, un cancer bronchique épidermoïde, un cancer de la prostate, du corps thyroïde ou du rein dans les autres.

Le myélome multiple se complique une fois sur trois d'une hypercalcémie de mauvais pronostic. On y pensera en cas d'hyperimmunoglobulinémie.

Il est plus difficile de reconnaître les hypercalcémies « paranéoplasiques » où la tumeur secrète des substances ostéolytiques reproduisant les effets de l'hormone parathyroïdienne : hypophosphorémie, élévation marquée des phosphatases alcalines, très forte hypercalcémie. Mais, signe fondamental, la PTH est basse alors qu'elle est normale ou augmentée dans l'hyperparathyroïdie primaire. Les cancers en cause sont des cancers épidermoïdes : tumeurs bronchiques, ORL, du col utérin ou encore du rein. Il est possible de doser l'un des peptides en cause : le PTHrP (*Parathyroid Hormone-related Peptide*).

Hyperparathyroïdie

L'hyperparathyroïdie primaire est à l'origine de 35 % des hypercalcémies dans les séries hospitalières. Elle frappe deux fois plus les femmes que les hommes entre 45 et 65 ans. Elle est due dans 85 % des cas à un adénome bénin d'une seule glande, dans 1 % des cas à un carcinome.

Elle est évoquée devant une lithiase calcique (l'association lithiase calcique-hypercalcémie est pratiquement synonyme d'hyperparathyroïdie), devant une déminéralisation osseuse diffuse, douloureuse, pseudo-ostéoporotique, des ulcères gastroduodénaux récidivants,

Le diagnostic est très probable si l'hypercalcémie, modérée, s'associe à une hypophosphatémie inférieure ou égale à 0,9 mmol/L (27 mg/L) traduisant l'inhibition de la réabsorption rénale du phosphore. On observe souvent une hyperchlorémie supérieure à 103 mmol/L avec diminution des bicarbonates alors que les autres hypercalcémies s'accompagnent plutôt d'une alcalose métabolique. Le diagnostic repose sur le dosage de la PTH plasmatique (*voir p. 301 Parathormone*).

Autres causes d'hypercalcémies

Après ces deux causes principales : tumeurs et hyperparathyroïdie primaire, viennent les granulomatoses et notamment la sarcoïdose, où l'hypercalcémie est due à une hyperabsorption calcique par formation anormale, dans le granulome, de 1-25 vit D (1-25-hydroxycholécalciférol), dosable dans le sang (*voir p. 425 Vitamine D*).

Les autres causes sont plus rares (10 %) : immobilisation prolongée, thyrotoxicose, hypervitaminose D, syndrome des buveurs de lait et d'alcalins.

HYPOCALCÉMIES

L'hypocalcémie est définie par une calcémie < 90 mg/L (2,20 mmol).

Elle peut se manifester par des crampes, des crises de tétanie chez l'enfant (spasme carpopédal, stridor, convulsions), des crampes, des picotements du pourtour de la bouche chez l'adulte.

Elle peut être due à une hyperphosphorémie aiguë comme on en voit à la phase d'induction du traitement des hémopathies malignes, ou dans les grandes rhabdomyolyses.

En dehors de ces cas, elle reconnaît deux causes : le déficit parathyroïdien et le déficit en vitamine D.

Hypoparathyroïdie

La carence parathyroïdienne est très rare, secondaire :

- à une hypoparathyroïdie post-chirurgicale, ou primitive, héréditaire parfois associée à des déficits endocriniens présumés auto-immuns ;
- à un hypoparathyroïdisme fonctionnel ou pseudo-hypoparathyroïdie (ostéodystrophie héréditaire d'Albright), affection reconnue à l'adolescence sur une obésité, une petite taille, une bradymétacapie et due à un déficit en adényl-cyclase rendant inopérante l'action de l'hormone sur l'os et le rein.

La PTH est basse ou indétectable dans l'hypoparathyroïdie, élevée dans l'ostéodystrophie d'Albright.

Hypovitaminose

Le déficit en vitamine D est la cause la plus habituelle d'hypocalcémie.

Il peut s'agir :

- d'une carence d'apport à la suite d'un déficit alimentaire et d'exposition solaire réalisant un rachitisme chez le nourrisson, une ostéomalacie chez l'adulte ;
- d'une absence de transformation de la vitamine D (cholécalciférol) en son métabolite actif le 1-25-dihydroxycholécalciférol, comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale chronique.

En pratique, devant une hypocalcémie, le premier geste consiste à doser l'albuminémie afin d'éliminer une « fausse » hypocalcémie liée à une hypoalbuminémie (*cf. supra*). Il convient ensuite de doser la créatininémie et la phosphatémie :

– en cas d'hyperphosphorémie il s'agit soit d'une insuffisance rénale et, dans ce cas, la créatininémie est élevée, soit d'une hypoparathyroïdie (beaucoup plus rare) et, dans ce cas, la créatininémie est normale ;
– si l'hypocalcémie < 2,2 mmol/L s'associe à une hypophosphorémie < 1 mmol/L, il s'agit d'une carence en vitamine D : ostéomalacie chez l'adulte, rachitisme chez l'enfant.

Remarque

Le calcium plasmatique existe sous deux formes : une forme non diffusible (non ultrafiltrable) liée aux protéines plasmatiques, une forme diffusible (ultrafiltrable) dont la majeure partie (95 %) est ionisée. Seule cette fraction ionisée est physiologiquement active.

En l'absence d'hypoalbubinémie, les variations du calcium ionisé sont parallèles à celles du calcium total sauf en cas d'acidose (où il augmente) ou d'alcalose (où il diminue). En règle générale, il n'y a pas d'intérêt à le doser.

Son dosage est toutefois intéressant pour dépister les hyperparathyroïdies dites « normocalcémiques » au cours desquelles les fluctuations de la calcémie sont proches de la normale. Dans ces cas, la calcémie ionisée est plus souvent élevée que la calcémie totale.

Valeurs usuelles : la moitié du calcium total, soit de 1,10 à 1,30 mmol/L.

CALCIUM URINAIRE (CALCIURIE)

Le calcium est principalement éliminé dans les urines (les pertes fécales ou liées à la sueur sont négligeables). Les sorties urinaires du calcium dépendent d'une part de sa concentration dans le glomérule (elle-même en rapport avec les apports alimentaires et l'intensité de la résorption osseuse), et d'autre part de l'intensité de la réabsorption tubulaire (en rapport avec l'action de la parathormone). Il n'y a pas de sécrétion tubulaire.

Précautions de prélèvement

Échantillon d'urines de 24 heures, prélevées dans un bocal sans calcium fourni par le laboratoire.

Attention aux médicaments modifiant la calcémie (corticoïdes, diurétiques).

Valeurs usuelles

Dépendent du poids du sujet et de la ration calcique.

Chez un sujet bénéficiant d'un apport calcique normal (1 g/jour), on admet les valeurs suivantes :

– femme : 100 à 250 mg/24 heures (2,5 à 6,5 mmol/24 heures) ;

– homme : 100 à 300 mg/24 heures (2,5 à 7,5 mmol/24 heures) ;

soit moins de 4 mg/kg/jour ou de 0,1 mmol/kg/jour.

Facteurs de conversion :

– mg × 0,025 = mmol

– mmol × 40 = mg

Clinique

Hypercalciuries (> 400 mg/24 heures)

En l'absence d'insuffisance rénale, l'hypercalciurie est constante en cas d'hypercalcémie. Inutile de doser la calciurie dans ce cas.

L'hypercalciurie primitive ou « idiopathique » de l'homme jeune, systématiquement recherchée en cas de lithiase calcique, semble principalement liée à une hyperabsorption intestinale

du calcium (par anomalie de la muqueuse ? Sécrétion inappropriée de 1-25-HCC ? Anomalies de ses récepteurs ?).
En revanche le rôle d'un défaut du transport tubulaire rénal longtemps mis en avant (formes de type II) paraît aujourd'hui moins important.
Les thiazides sont efficaces (même en l'absence de défaut tubulaire primitif).

Hypocalciuries (< 100 mg/24 heures)

Elles se voient :
- dans l'insuffisance rénale évoluée ;
- dans le rachitisme, l'ostéomalacie ;
- en cas de prise prolongée de diurétiques thiazidiques.

CARBOXY-HÉMOGLOBINE ☛ OXYDE DE CARBONE

CARYOTYPE

L'analyse morphologique des chromosomes au microscope a pour objet soit de dépister des anomalies constitutionnelles présentes sur toutes les cellules (génétiques), soit de reconnaître des anomalies acquises limitées à un clone cellulaire (cancers et leucémies).

Technique

Un caryotype n'est autre qu'une photographie des chromosomes prise au moment où ils sont visibles, c'est-à-dire pendant la mitose.
Celle-ci est provoquée par l'adjonction d'un mitogène dans le milieu de culture des cellules analysées. Les cellules en mitose sont bloquées au stade de métaphase avec de la colchicine, puis soumises à un choc hypotonique. Elles sont étalées et fixées.
Les lames sont ensuite colorées de façon à visualiser au sein des chromosomes des bandes de coloration dont la topographie contribue à l'identification de chacun d'eux.
Des photographies sont prises agrandies et tirées sur papier. Les chromosomes sont découpés, classés par paire selon leur taille et leur forme.

Prélèvement

Un caryotype est généralement effectué sur les lymphocytes du sang après la naissance (précautions de prélèvement sang au laboratoire de cytogénétique), sur les cellules du liquide amniotique avant la naissance (amniocentèse).
En cas d'hémopathie maligne, on prélève plutôt la moelle osseuse, la soumettant à un examen direct (il peut y avoir des cellules en cours de division dans le prélèvement) puis à une culture (sans mitogène car les divisions spontanées se poursuivent *in vitro*) pendant 24 à 48 heures.

Caryotype : terminologie	
Caryotype • Féminin normal • Masculin normal	 46, XX 46, XY
Anomalies de nombre • Perte d'un chromosome : monosomie • Gain d'un chromosome : trisomie	
Anomalies de structure • Délétion = del • Duplication = dup • Bras court = p	 inversion = inv translocation = t bras long = q
Lieu de l'anomalie : désigné par p ou q suivi du n° de région et du n° de bande. Exemple : translocation entre les chromosomes 4 et 11, en 21 et 23 des bras longs : t (4 ;11) (q21 ; q23).	

Résultats

Le caryotype humain comprend 46 chromosomes, 22 paires d'autosomes et 1 paire de chromosomes sexuels XY chez l'homme, XX chez la femme.

Le caryotype reconnaît :

– les anomalies de *nombre* des chromosomes, trisomies (chromosomes d'une paire en trois exemplaires au lieu de deux) comme la trisomie 21 (47 XY + 21 : trois chromosomes 21 au lieu de deux) ou le syndrome de Klinefelter (47 XXY, un chromosome Y avec deux chromosomes X au lieu d'un), et monosomies (un seul chromosome au lieu d'une paire) comme le syndrome de Turner (45 X, un seul X) ;

– les anomalies de *structure* d'un chromosome : délétion (perte d'un segment de chromosome), inversion (rotation à 180° d'un fragment), translocation (échange de fragments entre deux paires différentes), fusion (caryotype à 45 chromosomes).

Les anomalies de nombre se produisent accidentellement lors de la méiose. Elles ne sont pas familiales ; l'âge de la mère est un facteur de risque.

Les anomalies de structure peuvent se transmettre au sein d'une famille lorsque l'un des parents est porteur d'un remaniement.

Indications

Maladies génétiques

Chez le nouveau-né, un caryotype est indiqué en cas d'aspect évoquant une trisomie (21 le plus souvent, parfois 18 ou 13), une maladie du « cri du chat » (délétion du bras court du chromosome 5) ou devant une ambiguïté sexuelle que n'explique pas une hyperplasie congénitale des surrénales.

Chez l'enfant, un caryotype est pratiqué à l'occasion d'un retard mental ou d'une anomalie pubertaire. Il permet de découvrir :

- dans les deux sexes une trisomie ;
- chez la fille un syndrome de Turner (45 X), un chromosome Y fragmentaire (hirsutisme + hypertrophie clitoridienne pubertaires) ;
- chez le garçon une fragilité de l'X en q 27, un syndrome de Klinefelter (XXY).

Chez l'adulte, un caryotype est conseillé aux parents d'un enfant porteur d'une anomalie génétique (recherche d'anomalies parentales équilibrées), aux mères victimes de plusieurs fausses couches spontanées sans cause évidente (recherche de translocations), aux hommes dont la stérilité sécrétoire reste inexpliquée (recherche d'un Klinefelter fruste).

En cas de grossesse, la recherche d'une anomalie chromosomique dans le liquide amniotique est indiquée, lorsque la mère est âgée, lorsque la surveillance échographique fait suspecter une trisomie 21 (clarté nucale augmentée) ou une malformation fœtale, lorsque sont dépistées des anomalies des BRCG, de l'AFP, de l'estriol (*voir page 202 HCG*).

Maladies du sang

Dans les hémopathies malignes le caryotype aide au diagnostic et souvent conditionne le pronostic.

L'anomalie la plus connue est la translocation entre chromosome 9 et chromosome 22 qui donne naissance au « chromosome Philadelphie », très caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (*voir Chromosome Philadelphie, p. 107*).

Dans la leucémie lymphoïde chronique, une anomalie fréquente est la trisomie 12.

Parmi les anomalies rencontrées dans les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) figurent la translocation 8/21 caractéristique de la LAM 2, la translocation 15/17 présente dans la leucémie à promyélocytes LAM 3, l'inversion du chromosome 16 identifiée dans la leucémie aiguë myéloblastique LAM 4, avec éosinophiles ; ces anomalies ont été reprises dans la classification de L'OMS de 2001.

Parmi les anomalies observées dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), se trouvent la translocation 4/11 observée dans les LAL communes, la translocation 1/19 ou 9/22 des LAL de mauvais pronostic.

La recherche d'anomalies cytogénétiques fait partie du suivi thérapeutique. Aussi un caryotype est-il pratiqué avant tout traitement, plus tard pour contrôler la rémission ou dépister la maladie résiduelle, enfin lors d'une rechute pour confirmer la réapparition du clone initial.

Les données de la cytogénétique et de la biologie moléculaire sont de plus en plus prises en compte dans les classifications des hémopathies malignes qui tendent à être définies par la mutation génétique causale (d'où des classements parfois obscurs pour le non-initié).

CATÉCHOLAMINES PLASMATIQUES

Un excès de sécrétion des catécholamines est caractéristique des phéochromocytomes développés à partir de la médullosurrénale ou des reliquats embryonnaires de tissus chromaffines.

Précautions de prélèvement

Prélever chez un patient non à jeun (l'hypoglycémie augmente les catécholamines), ne prenant pas de café, ne fumant pas, en régime normosodé depuis 48 h, à distance de tout traitement antihypertenseur ou intervenant sur le système sympathique.
Mise en place d'un cathéter une heure avant le prélèvement puis repos allongé.
Prélever un volume suffisant de sang (la concentration des catécholamines est faible).

Valeurs usuelles

Elles varient avec les techniques de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif :

– Adrénaline plasmatique < 400 pg/mL

– Noradrénaline plasmatique < 600 pg/mL

Facteurs de conversion :

– Adrénaline : ng × 5,46 = pmol *pmol × 0,183 = ng*

– Noradrénaline : ng × 5,91 = pmol *pmol × 0,169 = ng*

Clinique

Au cours des phéochromocytomes l'élévation des catécholamines plasmatiques est importante dépassant 2 000 pg/mL.
Le dosage peut être difficile à interpréter, compte tenu de la grande variabilité des concentrations plasmatiques de catécholamines, très sensibles à de nombreux facteurs. Tenir compte également du caractère discontinu de la sécrétion tumorale, source de faux négatifs.

CATÉCHOLAMINES URINAIRES

Dans les urines peuvent être dosées les catécholamines libres (adrénaline, noradrénaline) et leurs métabolites méthylés, les métanéphrines : la métadrénaline (métanéphrine), la normétadrénaline (normétanéphrine). Le dosage de ces méthoxydérivés plus abondants et plus stables que les hormones libres est plus informatif.

Les catécholamines sont secréter en abondance par deux tumeurs : les phéochromocytomes (chez l'adulte) et les neuroblastomes (chez l'enfant).

Précautions de prélèvement

Recueillir les urines de 24 heures sur acide chlorhydrique. Éviter la prise de bêtabloqueurs, d'*Aldomet*® et d'IMAO huit jours avant le recueil (encore que la chromatographie permet de détecter ces interférences).

Répéter les prélèvements urinaires trois jours de suite étant donné les variations de la sécrétion tumorale.

Valeurs usuelles

Variables avec les techniques de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.

À titre indicatif :

- Catécholamines :
  - Adrénaline < 30 µg/24 h
  - Noradrénaline < 70 µg/24 h
- Métanéphrines :
  - Normétanéphrine : < 70-380 µg/24 heures (2 µmol/24 h)
  - Métanéphrine : < 110-420 µg/24 heures (1,6 µmol/24 h)

Clinique

Phéochromocytomes

Une élévation des catécholamines au-delà de 250 à 300 µg/24 heures, un bloc métanéphrine-normétanéphrine > 700 µg/24 h (ou 3,7 µmol) est signe de phéochromocytome.

Les phéochromocytomes sont des tumeurs (bénignes le plus souvent) médullosurrénales dans 90 % des cas, abdominales ou thoraciques (« paragangliomes ») dans 10 %.
Les phéochromocytomes sont recherchés en cas d'hypertension artérielle paroxystique (30 % des cas), d'hypertension rebelle à un traitement médical bien conduit, dans le cadre d'une enquête familiale (maladie de Recklinghausen, neuro-angiomatose de von hippel-Lindau, néoplasies endocriniennes multiples ou NEM de type 2) ou encore à l'occasion de la découverte fortuite à l'échographie ou à l'IRM d'une tumeur surrénalienne (incidentalomes surrénaliens), une situation de plus en plus fréquente.
Les phéochromocytomes méritent d'être recherchés car ils peuvent être mortels à la suite d'une poussée d'hypertension paroxystique et représentent une cause curable d'hypertension.
Il faut toutefois garder présent à l'esprit que ce sont des tumeurs exceptionnelles. Avant de demander des dosages des catécholamines rechercher au préalable la triade classique : sueurs profuses, céphalées, palpitations. Elle est présente dans 90 % des cas. Son absence rend le diagnostic peu probable.

Neuroblastomes

Les neuroblastomes (ou sympathomes) sont des tumeurs malignes du jeune enfant développées à partir des ganglions sympathiques abdominaux (60 % des cas) ou thoraciques (30 %).
En cas de suspicion de neuroblastome (découverte d'une tumeur rétropéritonéale ou du médiastin postérieur) l'augmentation des catécholamines urinaires, associée à celle du VMA (acide vanylmandélique) et HVA (acide homovanylique) est très en faveur du diagnostic.

CÉRULOPLASMINE (OU CÉRULÉOPLASMINE)

Cette glycoprotéine (bleue) d'origine hépatique assure le transport du cuivre dans le plasma ; son dosage contribue au diagnostic de maladie de Wilson ou de Menkes.

Valeurs usuelles

– Chez l'adulte : 250 à 300 mg/L (1,5 à 2,2 μmol/L).

– Chez le nouveau-né : les concentrations sont très faibles (immaturité hépatique) ; les valeurs normales de l'adulte ne sont atteintes que vers 3 ans.

La céruloplasmine augmente lors de l'imprégnation œstrogénique (grossesse, contraceptifs oraux) et dans tous les syndromes inflammatoires. Elle diminue avec l'hypoprotéinémie, quelle qu'en soit la cause.

Interférences possibles avec certains médicaments selon les méthodes de dosage. Voir avec le laboratoire.

Clinique

Maladie de Wilson

La maladie de Wilson, affection héréditaire à transmission autosomique récessive, est due aux mutations d'un gène situé sur le chromosome 13, codant pour l'ATPase 7B, une protéine impliquée dans la synthèse de la céruloplasmine et l'excrétion biliaire du cuivre.

Dans les formes homozygotes le cuivre n'est pas fixé sur une céruloplasmine déficiente et son excrétion biliaire est défectueuse. Le cuivre s'accumule dans le foie provoquant une stéatose, puis une hépatite chronique active, enfin une cirrhose. Lorsque les capacités du foie sont débordées, le cuivre infiltre progressivement les noyaux gris centraux, l'œil, les os et les reins. En principe les hétérozygotes restent indemnes.

La maladie est asymptomatique jusqu'à l'âge de trois ans. Puis apparaît une hépatite chronique avec gros foie, élévation des ALAT, et insuffisance hépatocellulaire. Le syndrome extrapyramidal se révèle à l'adolescence, associé à des troubles psychiques. L'anneau cornéen de Kayser-Fleischer dû à l'accumulation de cuivre dans la cornée est détecté à la lampe à fente ; c'est un signe tardif. La céruloplasmine est abaissée au-dessous de 200 mg/L. Le cuivre hépatique dosé sur un fragment de biopsie hépatique est très élevé. Le cuivre urinaire est élevé.

Un traitement par la pénicillamine ou l'acétate de zinc, la vie durant, ou en cas d'échec la transplantation hépatique assurent la guérison.
Le diagnostic est affirmé par la recherche des mutations du gène de l'ATPase 7B. Cette recherche est lente et difficile en raison du grand nombre des mutations, souvent différentes pour les deux allèles. Elle se fait dans la fratrie et la descendance des patients chez les sujets dont la cuprémie et la céruléoplasminémie sont abaissées.

Maladie de Menkes

La céruloplasmine est effondrée dans la maladie de Menkes, une maladie récessive liée à une mutation du gène de l'ATPase 7A situé sur le chromosome X. Mortelle avant l'âge de 5 ans, elle se manifeste dès la première année par une comitialité, un retard mental, un aspect particulier du visage. Le cuivre hépatique est diminué. Les garçons sont atteints, les filles transmettrices.

Acéruloplasminémie

L'acéruloplasminémie récemment décrite est une maladie autosomique récessive, se manifestant aux environs de la trentaine par l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, d'un diabète sucré et d'une démence. La biopsie hépatique montre un contenu en cuivre normal et une surcharge en fer. La céruloplasmine est toujours inférieure à 0,1 µmol/L.

CHARGE VIRALE

C'est la quantité de particules virales libres contenues dans le plasma. Sa mesure fait appel à deux techniques de biologie moléculaire, par amplification de la cible (amplification génique, RT-PCR) ou par amplification du signal (DNA branché ou bDNA).

Infection à VIH

La quantité d'ARN du VIH présent dans le plasma indique l'ampleur de la réplication du VIH. Combinée à la mesure des lymphocytes T CD4 +, elle permet d'évaluer la progression de l'infection et son ralentissement sous l'influence du traitement.

Méthodes

Les résultats ne sont pas tout à fait les mêmes d'une méthode à l'autre, les valeurs obtenues par la technique du DNA branché étant généralement inférieures à celles obtenues par RT-PCR. Il est donc recommandé d'utiliser la même méthode et si possible de faire appel au même laboratoire chaque fois que les mesures doivent être répétées.

Résultats

Les techniques, ultrasensibles, permettent de détecter jusqu'à 50 copies d'ARN viral par mL de plasma (20 avec la technique NASBA « hypersensible »). Pour les techniques « standards » le seuil est de 400 copies par mL.

Les résultats sont exprimés en nombre de copies d'ARN-VIH par mL de plasma (sur une échelle de 1 à 5 000 000) ou en logarithme décimal (log) de ce nombre (sur une échelle de 0 à 6,7).

Une variation supérieure à 0,5 log (3 fois) de la charge virale est le reflet de changements significatifs.

Clinique

Après la primo-infection, la charge virale se stabilise à un point d'équilibre, le « set point », environ 6 à 9 mois après la primo-infection. Elle reste ensuite stable pendant plusieurs années chez la plupart des personnes infectées par le VIH.

Le traitement permet d'ordinaire d'abaisser la charge virale d'au moins 0,5 log (3 fois) en 4 semaines et de passer sous le seuil de détection en 8 à 16 semaines selon l'importance de la charge virale initiale.

La charge virale plasmatique est ensuite mesurée tous les 3 ou 4 mois.

En cas d'échec secondaire, la charge virale augmente à nouveau. Toutefois il est prudent de ne modifier le traitement qu'après une deuxième mesure. En cas de modification thérapeutique il est nécessaire de mesurer à nouveau la charge virale, huit semaines après.
Les infections à VIH-2 ne sont pas détectées par les méthodes usuelles. Il est nécessaire d'avoir recours à une recherche spécifique de l'ARN-VH-2 (laboratoires spécialisés).

Hépatites

La charge virale plasmatique est exprimée en ARN-VHC pour l'hépatite C et en ADN-VHB pour l'hépatite B, elle peut être aussi exprimée en unités internationales (UI/mL).

Hépatite B

Dans l'hépatite B chronique, le traitement antiviral est réservé aux hépatites actives et évolutives, l'activité et la fibrose étant évaluées par biopsie hépatique ou par un examen similaire (*Fibrotest*, *Fibroscan*). Un score supérieur ou égal à A2 pour l'inflammation et F2 pour la fibrose dans la classification Metavir (*voir p. 216 Hépatites virales*) est habituellement exigé.
La décision de traiter est prise après mesure de la charge virale : plus de 20 000 UI/mL (1 UI = 5 copies) pour les patients HBe+ et plus de 2000 UI/mL pour les patients HBe- sont les seuils habituellement retenus pour traiter.

Hépatite C

Le traitement antiviral de l'hépatite C dépend du génotype viral, la probabilité de guérison étant très grande chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, beaucoup plus faible chez les autres.
En l'absence de contre-indication tous les malades infectés par un virus de type 2 peuvent être traités. Aussi la mesure de la charge virale n'est-elle pas utile chez les malades infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. La réponse virologique (absence d'ARN viral) est évaluée à la fin du traitement et 24 semaines après son arrêt par une technique qualitative sensible.
Parmi les malades infectés par un VHC de type 1 ou 4, 5 ou 6, seuls sont traités ceux dans le score Metavir est égal ou supérieur à A2F2.
Chez ces malades la charge virale doit être mesurée avant le début et après 12 semaines de traitement. Le traitement n'est poursuivi que si la charge virale a diminué de plus de 2 log ou si l'ARN viral n'est plus détectable à la douzième semaine.
À la 48e semaine, la guérison est évaluée par une technique sensible de recherche de l'ARN viral.

Rappel

Dans les logarithmes décimaux,

Log 1 = 0 ; log 10 = 1 ; log 100 = 2 ; log 1 000 = 3 ; log 10 000 = 4 ; etc.

Et log 2 = 0,3 ; log 3 = 0,48 ; log 4 = 0,6 ; log 5 = 0,7 ; log 6 = 0,78 ; log 7 = 0,84 ; log 8 = 0,9 ; log 9 = 0,95.

La notation logarithmique permet de remplacer la multiplication de nombres par l'addition de leurs logarithmes : log (a × b) = log a + log b.

Exemple : une charge virale de 20 000 copies/mL s'exprime en log de la façon suivante :

20 000 copies = log (4 × 5 × 1 000) = log 4 + log 5 + log 1 000 = 0,6 + 0,7 + 3 = 4,03

CHLAMYDIAE

Chlamydia trachomatis serons D à K provoque des infections génitales sexuellement transmissibles. Son diagnostic a été grandement facilité par le développement de l'amplification génique.

Méthodes

La culture cellulaire est la méthode de référence mais elle est rarement pratiquée d'autant qu'elle nécessite un prélèvement riche en cellules (écouvillon en plastique) souvent douloureux.
La sérologie ne permet pas de distinguer infection aiguë et chronique, ni les trois espèces de *Chlamydiae* et donne des réactions croisées avec *C. pneumoniae*.
Aussi la méthode de choix est-elle la recherche directe de l'ADN de la bactérie par amplification génique (PCR ou méthode proche).
Différentes techniques ont été développées qui ont une sensibilité supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques ainsi qu'une spécificité élevée, proche de 100 %.
Ces tests possèdent l'avantage de pouvoir être réalisés sur des échantillons urinaires peu contraignants pour les patients et adaptables au dépistage de masse.

Prélèvements

Dans le cadre d'une infection génitale symptomatique :
– chez la femme, prélèvement endocervical sous spéculum à l'écouvillon ;
– chez l'homme, prélèvement urétral à l'écouvillon ou 1er jet d'urine.
Dans le cadre d'un dépistage de masse chez les jeunes de moins de 25 ans (planning familial, médecine préventive, centre de dépistage anonyme et gratuit du sida) :
– chez la femme, 1er jet d'urine ou écouvillonnage vulvovaginal ;
– chez l'homme, 1er jet d'urine.
Les fabricants de trousses de dosage proposent leur propre matériel de prélèvement avec des milieux de transport spécifiques.

Clinique

L'infection urogénitale à *Chlamydia trachomatis*, serovars D à K est le plus souvent silencieuse (80 % des cas).
Lorsqu'elle est symptomatique elle se traduit chez l'homme par une urétrite paucisymptomatique à urines claires, et entraîne dans 5 % des cas une orchi-épididymite.
Chez la femme elle se traduit par une vaginite ou une dysurie évoquant faussement une infection urinaire. Elle peut se propager aux trompes provoquant une salpingite douloureuse et fébrile, source de grossesses extra-utérines et de stérilité tubaire ultérieures.

CHLORE SANGUIN

Dans le sang, les variations du chlore et des bicarbonates d'une part, du chlore et du sodium d'autre part sont liées.

Valeurs usuelles

100 à 105 mmol/L (100 à 105 mEq/L)

Clinique

Hyperchlorémies (chlorémie > 110 mmol/L)

La chlorémie augmente proportionnellement à la natrémie dans les hypernatrémies (*pour la signification de ces hyperchloronatrémies, voir p. 369 Sodium sanguin*).

Une hyperchlorémie sans hypernatrémie s'observe dans l'acidose métabolique avec trou anionique normal (acidose dite hyperchlorémique) où le chlore remplace, dans la colonne des anions, le bicarbonate abaissé à la suite de pertes de bicarbonates, digestives (acidoses des diarrhées) ou urinaires (acidoses tubulaires rénales).

Dans l'alcalose ventilatoire chronique qui complique des situations aussi diverses que l'insuffisance hépatique chronique, les traumatismes crâniens et la grossesse, une hyperchlorémie modeste compense, dans la colonne des anions, la baisse discrète des bicarbonates (*voir Bicarbonates p. 65*).

Hypochlorémies (chlorémie < 90 mmol/L)

La chlorémie diminue proportionnellement à la natrémie dans les hyponatrémies (*pour la signification de ces hypochloronatrémies voir p. 369 Sodium sanguin*).

Une hypochlorémie sans hyponatrémie s'observe dans l'acidose ventilatoire chronique (rétention de CO_2 par hypoventilation alvéolaire) et dans l'alcalose métabolique dont les causes les plus fréquentes sont d'une part les vomissements et les aspirations gastriques (des pertes d'HCl sont équivalentes à l'addition de bicarbonates), d'autre part la prise de diurétiques (thiazidiques ou de l'anse).

CHLORE URINAIRE (CHLORURIE)

La chlorurie est rarement demandée – car son intérêt est des plus limité – mais elle fait partie du ionogramme urinaire.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles sont comprises entre 80 et 200 mmol/24 heures selon le régime (mêmes chiffres que pour la natriurèse).

Clinique

La chlorurie peut confirmer le diagnostic étiologique (cliniquement facile) d'une alcalose métabolique.

– Elle est basse : < 25 mmol/24 heures dans les alcaloses métaboliques par pertes de chlorures (vomissements, aspiration gastrique, diurétiques).
– Elle est haute : > 25 mmol/24 heures en cas d'alcalose par hyperminéralocorticisme.

CHOLÉCALCIFÉROL ☛ VITAMINE D

CHOLESTÉROL

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque d'athérosclérose comme l'ont établi de grandes enquêtes épidémiologiques.
Dans le sang le cholestérol est transporté par des lipoprotéines. Les lipoprotéines de basse densité ou LDL transportent 70 % du cholestérol plasmatique total. Les LDL délivrent le cholestérol aux tissus par l'intermédiaire d'un récepteur qui permet son entrée dans les cellules.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin après 12 heures de jeûne (variations nycthémérales et post-prandiales).
Le cholestérol diminue en cas de fièvre ou dans les semaines qui suivent un accident cardio-vasculaire et augmente durant le troisième trimestre de la grossesse. Éviter de prélever dans ces situations.

Valeurs usuelles

Cholestérol total

Elles dépendent de l'âge (faibles à la naissance, maximum à 60 ans) et du sexe (plus basses chez la femme).
Chez l'adulte, en l'absence d'autre facteur de risque on peut retenir comme valeurs supérieures de la normale : 5 mmol/L (2 g/L).

Facteurs de conversion :

– $g \times 2{,}58 = mmol$

– $mmol \times 0{,}387 = g$

HDL-cholestérol

– Homme : 1 à 1,3 mmol/L (0,40 à 0,50 g/L)

– Femme : 1,3 à 1,6 mmol/L (0,50 à 60 g/L)

LDL-cholestérol

Chez l'adulte, avant 50 ans, moins de 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Clinique

HYPOCHOLESTÉROLÉMIES

L'hypocholestérolémie se définit par une concentration de cholestérol inférieure à 3,5 mmol/L.

Elle se voit dans les insuffisances hépatiques, les malabsorptions, les hyperthyroïdies.

L'hypocholestérolémie se rencontre dans des maladies familiales rares comme la maladie de Tangier (accumulation des esters du cholestérol dans le système réticulo-endothélial, amygdales ou ganglions mésentériques), le syndrome de Smith-Lemli-Opitz ou SLO (retard mental, dysmorphie faciale, anomalies génitales et des membres).

HYPERCHOLESTÉROLÉMIES

L'hypercholestérolémie est définie par une concentration de cholestérol supérieure à 5,5 mmol/L.

Hypercholestérolémie pure (type II A dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation exclusive des LDL.

Le sérum est toujours clair. L'hypercholestérolémie est isolée, sans élévation des triglycérides, et demeure fixe dans le temps. Apolipoprotéine B et cholestérol des LDL sont élevés. Le cholestérol des HDL et l'apolipoprotéine AI sont normaux ou diminués.

L'intensité et la précocité du risque d'athérosclérose sont proportionnelles à la cholestérolémie.

Les formes les plus graves, sont familiales, *monogéniques*.

Elles sont dues, dans la plupart des cas, à une mutation du gène codant pour le récepteur cellulaire des LDL (le récepteur de l'ApoB-100). C'est grâce à ce récepteur que les LDL circulants sont internalisés dans les cellules. En cas de déficit complet ou partiel des récepteurs, les LDL s'accumulent dans le sang et les parois artérielles. hypercholestérolémie et athérosclérose sont précoces.

Dans la forme homozygote, surviennent dès l'enfance des dépôts cutanés et tendineux de cholestérol (xanthomatose cutanéo-tendineuse hypercholestérolémique familiale). Les accidents coronariens se produisent avant 20 ans. Le LDL cholestérol dépasse 5 g/L.

Dans la forme hétérozygote un allèle est fonctionnel et la maladie est moins sévère. Elle se traduit une fois sur deux par des xanthomes tendineux des achilléens et des extenseurs des doigts (xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale). Elle se complique entre

40 et 50 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme, d'athérosclérose coronarienne. Le LDL cholestérol est compris entre 2 et 4,5 g/L.

Plus rarement l'anomalie génétique est un déficit familial en apolipoprotéine B100 qui se transmet sur le mode autosomique dominant, Sa traduction clinique est la même que l'hypercholestérolémie familiale par mutation du gène du récepteur des LDL, avec toutefois des xanthomes moins nombreux et plus tardifs. L'élévation du LDL cholestérol se situe entre 2 et 2,8 g/L.

La grande majorité des hypercholestérolémies sont *polygéniques*. Elles n'ont pas de caractère familial, résultant de l'interaction de multiples gènes avec des facteurs environnementaux, ce qui conduit à une surproduction de LDL. Elles sont athérogènes, les complications survenant à un âge plus ou moins tardif selon le degré de l'élévation du cholestérol. L'élévation du cholestérol est moyenne ou modérée (entre 5,5 et 9 mmol/L).

Les xanthomes tendineux sont absents mais un xanthélasma et/ou un arc cornéen sont possibles.

Hypercholestérolémie mixte (type IIB dans la classification de Frederickson)

Elle est due à une élévation des LDL et des VLDL associée à une hypertriglycéridémie endogène (à prébêtalipoprotéine).

L'hypertriglycéridémie fluctue d'un prélèvement à l'autre, de sorte que le sérum est tantôt clair, tantôt lactescent.

L'hérédité est non mendélienne de type oligogénique. Le gène demeure inconnu.

Cette forme s'associe souvent à une hyperglycémie avec insulinorésistance dans le cadre du « syndrome X » décrit par Heaven en 1974.

Prévention des cardiopathies ischémiques

La recherche d'une anomalie lipidique s'intègre dans celle des facteurs de risque de l'athérome : antécédents familiaux, tabagisme, hypertension, etc.

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps) recommande de pratiquer en première intention une EAL (Exploration d'une anomalie lipidique) comportant le dosage du cholestérol total, des triglycérides, du HDL cholestérol et de calculer la concentration du LDL cholestérol par la formule de Friedwald, si la triglycéridémie est inférieure à 4 g/L (4,6 mmol/L) :

LDL cholestérol (g/L) = cholestérol total (g/L) – HDL cholestérol (g/L) – triglycérides (g/L)/5

LDL cholestérol (mmol/L) = cholestérol total (mmol/L) – HDL cholestérol (mmol/L) – triglycérides (mmol/L)/2,2

Ce bilan lipidique peut être considéré comme normal si le LDL cholestérol est ≤ 1,60 g/L (4,1 mmol/L), le HDL cholestérol ≥ 0,40 g/L (1 mmol/L) et si les triglycérides sont ≤ 1,50 g/L (1,70 mmol/L). Il est inutile de le refaire sauf en cas de survenue d'accidents vasculaires ou d'apparition de facteurs de risques cardiovasculaires.
En cas d'anomalie le traitement se donne pour objet de diminuer la concentration de LDL cholestérol. L'Afssaps définit ainsi les niveaux « cibles » de LDL cholestérol :

Facteurs de risque	**Niveau de LDL cholestérol recommandé**
Aucun	< 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	< 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	< 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédent de maladie cardiovasculaire	< 1 g/L (2,6 mmol/L)

CHOLESTÉROL DES HDL ET DES LDL

Comme l'ont montré les études épidémiologiques, si l'augmentation des lipoprotéines légères (LDL, VLDL) est un facteur d'athérome, à l'inverse l'élévation des lipoprotéines lourdes (HDL) est un facteur antiathérogène. Le dosage du cholestérol des HDL et des LDL permet donc de mieux cerner l'importance du risque cardiovasculaire.

Cholestérol des HDL

VALEURS USUELLES

– Homme : 1 à 1,3 mmol/L (0,40 à 0,50 g/L) (plus de 40 mg/dL).
– Femme : 1,3 à 1,6 mmol/L (0,50 à 60 g/L) (plus de 50 mg/dL).

Facteurs de conversion :
– g/L × 2,58 = mmol/L
– mmol/L × 0,387 = g/L

La méthode la plus utilisée consiste à précipiter VLDL et LDL puis à doser le cholestérol des HDL dans le surnageant (technique recommandée par la Société française de biologie clinique). Ces valeurs du HDL cholestérol ne sont valables que si la précipitation des lipoprotéines légères, VLDLD et LDH, est totale. Ce n'est pas le cas lorsqu'elles sont très augmentées. Ne pas retenir les résultats si la triglycéridémie dépasse 4 mmol/L.

CLINIQUE

Hypo HDL cholestérolémie

Il existe une corrélation inverse entre la concentration de HDL cholestérol et l'incidence de cardiopathies ischémiques aussi bien chez l'homme que chez la femme.
Aussi, pour l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), un HDL cholestérol inférieur à 0,35 g/L (35 mg/DL) constitue-t-il un facteur de risque qui doit être pris en compte quel que soit le LDL cholestérol.
Pour le NCEP (*National Cholesterol Education Program*), le risque existe chez l'homme ayant moins de 40 mg/dL, chez la femme ayant moins de 50 mg/dL de HDL cholestérol.
Ce facteur de risque est souvent associé à une hypertriglycéridémie, un diabète de type 2 ou une obésité.
Aussi le NCEP retient-il comme facteur de risque cardiovasculaire majeur un « syndrome métabolique » défini par la présence de trois au moins des critères suivants :

– HDL cholestérol inférieur à 0,40 g/L chez l'homme, à 0,50 g/L chez la femme ;
– triglycérides excédant 1,50 g/L ;
– glycémie supérieure à 1,10 g/L ;
– pression artérielle supérieure à 130/85 mmHg ;
– tour de taille supérieur ou égal à 102 cm chez l'homme et à 89 cm chez la femme.

Hyper HDL cholestérolémie

Elle s'observe dans les hyperalphalipoprotéinémies familiales, de transmission autosomique dominante, et dont le gène reste inconnu. Le HDL cholestérol est > 0,7 g/L chez l'homme, > 0,8 g/L chez la femme. Ces hypercholestérolémies familiales ne sont pas dangereuses. Il convient de les respecter.

Dans la population générale un taux de HDL cholestérol supérieur ou égal à 0,60 g/L constitue un facteur de protection cardiovasculaire.

Cholestérol des LDL

Valeurs usuelles

Chez l'adulte, avant 50 ans, moins de 1,60 g/L (4,1 mmol/L).

Clinique

Le LDL cholestéol est athérogène. Aussi le traitement vise-t-il à abaisser cette fraction.

L'Afssaps a proposé d'adapter le traitement (une statine presque toujours) à cinq niveaux « cibles » de LDL cholestérol.

Facteurs de risque	LDL cholestérol souhaitable
Aucun	≤ 2,20 g/L (5,7 mmol/L)
Un seul	≤ 1,90 g/L (4,9 mmol/L)
Deux	≤ 1,60 g/L (4,1 mmol/L)
Plus de deux	≤ 1,30 g/L (3,4 mmol/L)
Antécédents cardiovasculaires	≤ 1 g/L (2,6 mmol/L)

CHROMOSOME PHILADELPHIE (PH1)

Le chromosome « Philadelphie » (référence au lieu de sa découverte par Nowell et Hungerford en 1960) est un chromosome 22 porteur d'une délétion partielle (d'un raccourcissement) du bras long (22 q).

C'est le résultat d'un échange (translocation) entre le bras long (q) du chromosome 22 avec celui du chromosome 9.

La cassure se situe au niveau de la bande 34 du bras long (q 34) du chromosome 9, et de la bande 11 du bras long (q 11) du chromosome 22, de sorte que l'anomalie est ainsi notée par les généticiens : t (9 ; 22) (q 34 ; q 11).

La translocation induit la fusion du gène bcr (*break cluster region*) du chromosome 22 avec un proto-oncogène, le gène abelson (c-abl) du chromosome 9. Ce gène de fusion est traduit en une protéine anormale p210 qui a une activité tyrosine-kinase très augmentée. Elle entraîne l'expansion du compartiment myéloïde et une leucémie myéloïde.

L'anomalie qui est acquise et clonale apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B.

Recherche

La mise en évidence du chromosome Ph1 se fait dans le caryotype (*voir ce terme*).

Celui-ci s'effectue le plus souvent sur la moelle osseuse (2 à 3 mL de moelle prélevée par ponction sternale et recueillie sur anticoagulant).

Il peut être pratiqué sur le sang en cas de myélémie importante.

Clinique

L'existence d'un chromosome Ph1 est l'un des critères de diagnostic de la leucémie myéloïde chronique, présent chez 90 % des malades. Son absence est de mauvais pronostic.

CLAIRANCE DE LA CRÉATININE ☛ CRÉATININURIE
COBALAMINE ☛ VITAMINE B12
COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE (CST) ☛ FER SERIQUE

COMPLÉMENT

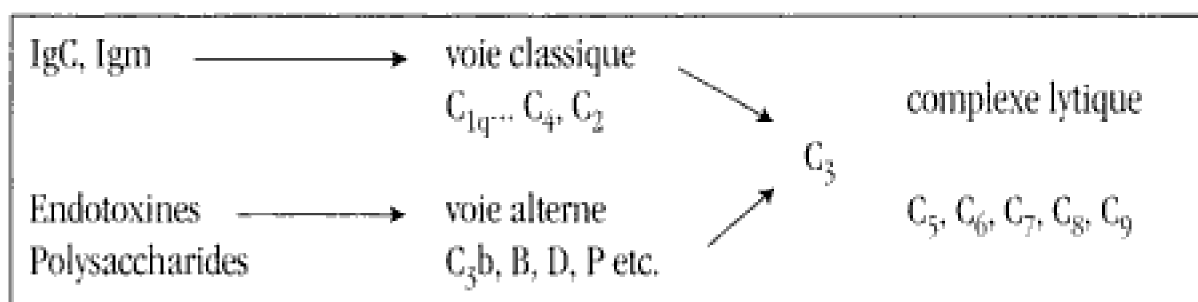
Le complément (C) est un ensemble d'une vingtaine de protéines, synthétisées par le foie, circulant dans le plasma à l'état inactif, et susceptibles d'être activées en cascade (d'une manière assez comparable aux protéines de la coagulation ou de la fibrinolyse).

Le complément est un élément essentiel de la défense immunitaire, il tire d'ailleurs son nom de la capacité qu'ont ses protéines d'agir en complément de l'action des anticorps dans la défense contre l'infection.

Pour qu'une protéine du complément soit « activée », il faut qu'elle soit fixée sur une membrane cellulaire, en général celle d'une cellule à détruire et qu'elle soit clivée par la précédente. Chaque composant, une fois activé, clive à son tour la protéine suivante.

Le système du complément comprend deux voies, la voie classique découverte la première et la voie alterne. La voie alterne déclenchée directement par les micro-organismes constitue une première ligne de défense, agissant avant l'apparition des anticorps. La voie classique contribue à l'action des anticorps.

Les deux voies provoquent le clivage du troisième composant C3 et la formation d'un complexe terminal ou lytique.



Les protéines de la voie classique et du complexe lytique sont désignées numériquement de C1 à C9, dans l'ordre de leur découverte.

C1 est formé de trois sous-unités C1q, C1r, C1s.

Les protéines de la voie alterne sont désignées par des lettres capitales P (properdine), facteur D, facteur B, etc.

Lorsqu'un composant se divise en deux le fragment « a » est le plus petit, le fragment « b » le plus grand.

L'activation du complément est contrôlée par plusieurs inhibiteurs. Parmi eux figure l'inhibiteur de C1 ou C1-INH.

Précautions de prélèvement

Prélever sur EDTA pour éviter l'activation de C1q. Envoyer sans délai au laboratoire, dans de la glace. S'assurer auparavant de l'absence d'insuffisance hépatique ou de fuite protéique, digestive ou urinaire susceptibles d'abaisser le complément.

Dosage

Le complément total est mesuré par une méthode « fonctionnelle » qui utilise la propriété qu'a le complément de lyser les hématies recouvertes d'anticorps. Des dilutions du sérum à tester sont mises en présence d'hématies (de mouton) recouvertes d'anticorps (de lapin anti-hématies de mouton). Le CH 50 est la quantité de sérum qui lyse 50 % des hématies.
Le dosage pondéral des différentes fractions du complément s'effectue par immunonéphélémétrie laser en présence d'un antisérum spécifique. Il est réalisé en routine pour C1q, C3 et C4.
Les résultats sont souvent exprimés en pourcentage de la valeur normale. Compte tenu de l'importance de l'écart type, on parle de chute du C3 ou C4 pour des valeurs < 50 % de la normale.
Des laboratoires spécialisés dosent les produits d'activation du complément (C4a, C3a, C3d) et le complexe terminal C5b-9.

Valeurs usuelles

Les valeurs normales varient en fonction des techniques utilisées. Se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif :

- Complément total = CH 50 : 40 U/mL
- C3 = 0,8 à 1,6 g/L
- C4 = 0,2 à 0,5 g/L

Clinique (*voir schéma*)

La synthèse du complément est augmentée dans toute maladie inflammatoire, au cours de la grossesse. L'hypercomplémentémie fait donc partie du syndrome inflammatoire au même titre que l'augmentation des autres protéines de l'inflammation (*voir p. 233 Inflammation*). Elle n'a aucune spécificité.

En clinique seule est recherchée une diminution du complément (parce qu'elle pourrait témoigner de la formation de complexes immuns).

DÉFICITS ACQUIS

Un déficit acquis s'observe dans la plupart des maladies liées à la formation de complexes immuns circulants.

Anémies hémolytiques

Au cours de certaines anémies hémolytiques : la détection de complément fixé sur les globules rouges (Coombs direct de type complément) signale la fixation d'anticorps IgM sur ces hématies (*voir p. 113 Test de Coombs*).

Glomérulonéphrites

- L'abaissement du complément total, de C3 et de C4, est précoce au cours des glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses (post-streptococcique) mais de courte durée : le C4 remonte en deux semaines, le C3 et le CH50 en moins d'un mois. Une hypocomplémentémie plus durable doit faire reconsidérer le diagnostic.
- Une baisse du complément s'observe dans les glomérulonéphrites membrano-prolifératives primitives (GNMP).

Dans les GNMP de type I, la chute du complément est modérée et intermittente portant sur le C3 et les composants précoces C1q et C4, ce qui suggère une activation de la voie classique.

Dans les GNMP de type II la baisse du C3, isolée et profonde, s'accompagne de la présence dans le sérum d'un autoanticorps activant la voie alterne : le facteur néphritique (C3 Nef).

Lupus érythémateux aigu disséminé

Le complément total, les fractions C3 et C4 sont abaissés dans le lupus, et en particulier dans les glomérulonéphrites lupiques.

Cet abaissement traduit une évolution de la maladie et indique une forme active, tandis que le retour à la normale du complément annonce la guérison d'une poussée.

DÉFICITS HÉRÉDITAIRES

Déficits en facteurs

Les déficits congénitaux se révèlent par des syndromes lupiques ou une hypersensibilité à certaines infections.

Les déficits en composants précoces de la voie classique (C2 surtout mais aussi C4) sont responsables de syndromes lupiques avec importantes lésions cutanées.

Les déficits en composants terminaux (C7 surtout mais aussi C5, C6, C8) provoquent des infections récidivantes à *Neisseria* (*meningitidis* et *gonorrheae*) et à un moindre degré *à Streptococcus pneumoniae*.

Déficits en inhibiteurs

Le déficit en C1-INH est responsable de l'œdème angioneurotique héréditaire. Cette maladie rare se traduit par des œdèmes sous cutanés ou sous-muqueux à répétition apparaissant souvent aux mêmes endroits : membres, sphère ORL, etc. Elle est grave en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte. L'absence d'inhibiteur de C1 entraîne une activation de la voie classique qui, à la suite d'agressions banales, libère des substances vaso-actives, responsables de l'œdème. Le diagnostic peut être confirmé au décours d'une crise : C2 et C4 sont nettement abaissés alors que C3 reste normal. Entre les crises, les concentrations de complément total et de ses composants sont normales mais le taux de C1-INH est inférieur à 30 % de la valeur normale dans deux tiers des cas (*voir Inhibiteur de la C1-estérase, p. 234*).

COMPLEXES SOLUBLES

Lorsque la thrombine n'est présente qu'en petites quantités, les monomères de fibrine ne forment pas ou peu de caillot mais s'associent soit avec du fibrinogène soit avec ses produits de dégradation du fibrinogène (PDF).
Ces complexes sont solubles dans le plasma. Ils peuvent être mis en évidence soit en ajoutant de l'éthanol au plasma (test à l'éthanol), soit en recherchant l'agglutination par des monomères de fibrinogène d'hématies sensibilisées. Leur présence est le signe d'une coagulopathie de consommation.

Précautions de prélèvement

Il est impératif que le dosage soit effectué aussitôt après le prélèvement.
Prélever sur citrate de Na à 3,9 % et veiller à l'absence de toute activation de la coagulation dans le tube qui donnerait un résultat faussement positif.

Valeurs usuelles

Absence de complexes solubles.

Clinique

La présence de complexes solubles concourt au diagnostic de coagulation intra-vasculaire disséminée (CIVD) (*voir CIVD à Fibrinogène p. 164*).

CONCENTRATION MINIMALE INHIBITRICE (CMI) ET CONCENTRATION MINIMALE BACTÉRICIDE (CMB) D'UN ANTIBIOTIQUE ☛ ANTIBIOGRAMME

COOMBS (TEST DE)

Le test de Coombs cherche à mettre en évidence des anticorps capables de se fixer à la surface des hématies et de provoquer des hémolyses immunologiques. Il s'agit le plus souvent d'auto-anticorps.

Test de Coombs direct

Le test de Coombs direct (ainsi appelé parce qu'il se fait en un seul temps) met en évidence des anticorps (immunoglobulines) fixés à la surface des *hématies*.

Il consiste à mettre en présence les hématies du malade et un sérum de lapin anti-immunoglobulines humaines polyvalent (ou sérum de Coombs).

Si une agglutination se produit, c'est qu'il existe un anticorps fixé sur les hématies.

L'anticorps peut être titré en faisant des dilutions croissantes du sérum anti-immunoglobulines.

La classe de l'anticorps est déterminée en refaisant un test de Coombs non plus avec un sérum polyvalent, mais avec des sérums spécifiques anti-IgG, anti-IgM, ou anticomplément.

Test de Coombs indirect

Prolongement du test précédent, il a pour objet de mettre en évidence des anticorps anti-érythrocytaires dans le *sérum* du malade s'il contient des anticorps libres, sinon après élution de ceux qui sont fixés à l'hématie. Il est dit indirect parce qu'il se pratique en deux temps :

– dans un premier temps, le sérum du malade est mis en présence d'un « panel » d'hématies étrangères, de phénotype connu (dont les antigènes de membrane sont connus). Les anticorps se fixent sur celles qui possèdent l'antigène correspondant ;
– dans un second temps, on réalise un test de Coombs direct comme précédemment.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur deux tubes, un sec et un citraté. Pour une recherche d'agglutinines froides conserver le prélèvement à 37 °C.

Le test de Coombs peut mettre en évidence un alloanticorps dans les suites immédiates d'une transfusion sanguine non parfaitement compatible. Éviter de faire un test de Coombs dans les jours suivant une transfusion.

Clinique

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques « immunologiques », dues à la présence d'anticorps à la surface des hématies ce qui provoque leur destruction par les phagocytes de la rate et du foie qui les reconnaissent.
L'anticorps peut être :

– un alloanticorps produit de l'immunisation vis-à-vis d'hématies étrangères introduites dans l'organisme à l'occasion de transfusions ou lors d'une grossesse ;
– un autoanticorps dirigé contre un antigène des globules rouges du sujet lui-même ;
– un anticorps dirigé contre un médicament ayant formé avec lui un complexe antigène (médicament) anticorps, fixé ensuite sur le globule rouge support passif de la réaction.

Selon la température où se produit l'agglutination on distingue :

– des anticorps « chauds » qui se fixent à 37 °C, des IgG en général ;
– des anticorps « froids » qui se fixent à 4 °C, des IgM pour la plupart.

Anémies hémolytiques par allo-immunisation

Elles ne posent pas de problème de diagnostic car elles surviennent dans des circonstances connues.

– Les hémolyses post-transfusionnelles sont dues à des alloanticorps acquis à la suite de transfusions antérieures (*voir p. 359 Recherche d'anticorps irréguliers RAI*).

– La maladie hémolytique du nouveau-né est liée à l'immunisation d'une mère Rhésus négatif contre des hématies fœtales Rhésus positif (portant l'antigène D). Le diagnostic repose sur un Coombs direct positif chez l'enfant et un Coombs indirect positif chez la mère (*voir p. 71 Bilirubine et p. 194 Groupes sanguins*). La maladie hémolytique du nouveau-né peut être prévenue par l'injection de gammaglobulines anti-D à la mère qui, se fixant sur les hématies fœtales, empêchent toute immunisation (*voir p. 71 Bilirubine et p. 194 Groupes sanguins*).

Anémies hémolytiques auto-immunes (AHAI)

Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune repose sur la positivité d'un test de Coombs direct ayant montré l'existence d'un anticorps à la surface des hématies et précisé sa classe IgG ou IgM avec ou sans complément.

Une élution (éther, chauffage) détache alors l'anticorps de la surface des hématies. La détermination de sa spécificité (anti-Rhésus, anti-P, anti-Ii) au moyen d'un panel d'hématies tests permet d'affirmer qu'il s'agit d'un autoanticorps puisqu'il reconnaît un antigène normal des globules rouges du sujet. Les anémies hémolytiques auto-immunes sont le plus souvent dues à des anticorps chauds anti-Rhésus.

- Les anémies hémolytiques auto-immunes aiguës surviennent au décours d'infections virales : mononucléose infectieuse, rougeole, primo-infection à CMV, infection rhino-pharyngée virale de l'enfant ou après une pneumonie à mycoplasme. Elles sont provoquées par des IgM anti-I ou des IgG anti-P. Elles guérissent spontanément mais peuvent être graves chez les nourrissons.
- Les anémies hémolytiques auto-immunes chroniques sont dues une fois sur deux à une prolifération lymphocytaire maligne (lymphome, leucémie lymphoïde chronique, maladie de Waldenström, etc.). Moins souvent (une fois sur cinq), elles sont secondaires à un lupus ou une polyarthrite rhumatoïde.
- La maladie des agglutinines froides provoque, chez l'homme de plus de 60 ans, des poussées d'hémolyse intravasculaires déclenchées par le froid et responsables d'acrosyndromes et de nécroses des extrémités. Elle se caractérise par un titre très élevé, supérieur au 1/1 000, d'anticorps froids de classe IgM, de spécificité anti-I ou plus rarement anti-i. L'IgM monoclonale peut être produite dans le cadre d'une hémopathie lymphoïde ou être isolée.

En l'absence des causes précédentes, le diagnostic *d'anémie idiopathique chronique* est retenu (environ le tiers des cas) mais des réserves doivent être faites sur la survenue ultérieure d'un lupus.

Médicaments

Des médicaments immuno-allergisants (ß-lactamines, glafénine, rifampicine, sulfamides) peuvent positiver le test de Coombs sans provoquer pour autant d'anémie. Les anticorps anti-médicaments viennent se fixer sur les hématies qui les adsorbent. Le test de Coombs est généralement de type complément isolé.

Les hypertendus traités par l'alpha-méthyldopa (*Aldomet*), les patients traités par L-dopa présentent également un test de Coombs positif dans 20 à 40 % des cas.

L'anticorps de type IgG est dirigé contre un antigène du système Rhésus.

COPROCULTURE

La coproculture a pour objet de mettre en évidence l'agent responsable d'une diarrhée infectieuse : salmonelles, *Campylobacters*, *Shigellas* ou *Yersiniae* le plus souvent.

Technique

Une petite quantité de selles est prélevée, mise dans un tube stérile et portée rapidement au laboratoire (si cette condition ne peut être remplie, utiliser pour le transport un milieu spécifique dans lequel seront placées les selles). Chez le nourrisson, on peut se contenter d'un écouvillonnage rectal.

Après un examen direct à l'état frais permettant de déceler la présence de leucocytes et d'hématies dans les selles, puis après fixation sur lame et coloration de Gram à la recherche d'une flore prédominante, des cultures sont faites sur milieux adaptés en fonction du contexte clinique et des résultats de l'examen direct.

Salmonelles, shigelles, *Campylobacter* (et parfois *Yersinia*) sont les germes recherchés systématiquement par le laboratoire par ensemencement sur milieux sélectifs. Les autres germes doivent faire l'objet d'une demande explicite : *E. coli* O157.H7, *Klebsiella oxytoca*, *Clostridium difficile* en cas d'antibiothérapie en cours ou récente.

Si le diagnostic est urgent (gastro-entérites infantiles), il est possible de faire un examen en immunofluorescence directe sur les selles.

Résultats

Dans les pays économiquement développés, la majorité des diarrhées aiguës sont virales (80 % des cas en hiver) et leur cause ne peut être détectée à la coproculture.

Dans de nombreux cas, la durée de la diarrhée n'excède pas le délai nécessaire pour obtenir la réponse du laboratoire.

Les indications d'une coproculture sont donc limitées.

Toutefois :

– en cas de typhoïde, la coproculture peut isoler *Salmonella typhi*, ou l'une des trois *Salmonella paratyphi*, alors que l'hémoculture est négative. La négativité de deux coprocultures à 15 jours d'intervalle est exigée pour affirmer la guérison ;

– dans les salmonelloses dites « mineures » (*S. typhi murium*, *S. enteriditis*, *S. wien*, etc.) un portage asymptomatique peut persister jusqu'à quatre semaines après la guérison

clinique. Il est utile de dépister ces porteurs surtout chez les professionnels de l'alimentation ;

– en cas de diarrhée sanglante et fébrile, la coproculture permet de reconnaître une shigellose (*S. sonei ou S. flexnerii*) ou, chez l'adulte jeune entre 15 et 25 ans, une infection à *Campylobacter*, deux infections qui ne sont mises en évidence que par la coproculture, les hémocultures étant constamment négatives ;
– au cours d'une diarrhée post-antibiothérapie, la présence de leucocytes dans les selles et la mise en évidence de *Clostridium difficile* concourent au diagnostic de colite pseudomembraneuse, imposent l'arrêt immédiat des atropiniques et des antibiotiques précédemment prescrits et le recours à la vancomycine ;
– au retour d'un pays en voie de développement, la persistance inhabituelle d'une « diarrhée des voyageurs » impose de rechercher le germe en cause, un colibacille entérotoxinogène (ETEC) dans plus de 50 % des cas ;
– enfin chez le nourrisson, le caractère épidémique d'une diarrhée (crèches, services hospitaliers) fait rechercher en priorité à la coproculture un *E. coli* entéropathogène (EPEC).

Remarques

Les bactéries présentes dans les selles sont loin d'être toujours pathogènes (ne pas se laisser abuser par un résultat positif, voir tableau à ce sujet).

Si l'on suspecte une diarrhée à staphylocoque il est inutile de rechercher le staphylocoque dans les selles où sa présence ne prouve rien. C'est dans l'aliment suspect qu'il faut le mettre en évidence.

L'antibiogramme des bactéries isolées par la coproculture ne doit pas être systématique.

Bactéries habituellement présentes dans les selles	Bactéries très souvent présentes dans les selles
E. coli	*Staphylococcus aureus*
Streptococcus faecalis (entérocoques)	*Clostridium perfrigens*
Bactéroïdes fragilis	*Lactobacillus*
Proteus, Klebsiella, Enterobacter	*Candida albicans*

CORPS CÉTONIQUES

L'acétone, l'acide acéto-acétique et l'acide ß-hydroxybutyrique sont le produit du métabolisme intrahépatique des acides gras à longue chaîne produits en abondance au cours du diabète sucré par carence en insuline (type 1).
L'hyperproduction de corps cétoniques n'est pas gênante en soi dans la mesure où ce sont des substrats énergétiques utilisables par les muscles et le cerveau. Mais au pH du plasma, ces acides sont totalement ionisés d'où un afflux d'ions H^+ et une acidose, mortelle en l'absence de traitement d'urgence.

Techniques de recherche

Dans le sang

Le dosage de l'acétone, de l'acide acéto-acétique et de l'acide ß-hydroxybutyrique est possible par chromatographie en phase gazeuse sur sang total. La cétonémie normale est inférieure à 0,05 g/L (exprimée en acide acétique) soit 0,5 mmol/L.
Ce dosage n'a guère d'utilité pratique.

Dans les urines

La recherche de corps cétoniques se fait au moyen de comprimés et bandelettes sensibles à l'acide acéto-acétique et à l'acétone, mais non à l'acide ß-hydroxybutyrique. Elle doit de se faire le plus tôt possible après le recueil des urines, en raison de la facilité de transformation à l'air de l'acide acéto-acétique en acétone, à laquelle les réactifs sont moins sensibles...
Avec *Acétest*, une réaction positive (+) traduit une concentration de 0,10 à 0,30 g/L (exprimée en acide acéto-acétique) (soit 1 à 3 mmol), une réaction positive (+ +) une concentration de 0,30 à 0,80 g/L (3 à 8 mmol), une réaction positive (+ + +) une concentration supérieure à 0,80 g/L (8 mmol).
Kétodiastix, un peu plus sensible, détecte des concentrations de l'ordre de 0,05 g/L (0,5 mmol).

Clinique

Diabète sucré

Chez le diabétique, la présence de corps cétoniques dans les urines et/ou dans le sang (cétose diabétique) traduit une carence en insuline. C'est un signe majeur de diabète sucré insulino-dépendant de type 1.

La cétose avec acidose (acidocétose diabétique) est une complication grave du diabète sucré de type 1. Elle se traduit par un signe fondamental, expression directe de l'acidose : la polypnée de Kussmaul. Le pH artériel est abaissé au-dessous de 7,30 (confinant à 7 dans les formes graves). Les bicarbonates plasmatiques sont effondrés (en moyenne 6 mmol/L), le trou anionique est supérieur à 16 mmol/L.

La natrémie est d'ordinaire abaissée. La kaliémie est élevée proportionnellement à l'acidose. L'osmolalité plasmatique mesurée est toujours élevée. La créatinine est toujours élevée de façon artefactuelle car les corps cétoniques interfèrent avec son dosage par les automates.

Vomissements acétoniques

Le jeûne ou ce qui revient au même, les vomissements répétés, l'exercice prolongé, la fièvre augmentent l'oxydation des acides gras libres, chez les enfants dont les réserves glycogéniques sont basses (vomissements acétoniques de l'enfant).

Dans ces cas, la cétonémie est élevée ; il existe une cétonurie, mais la glycémie est normale.

CORTISOL (COMPOSÉ F) PLASMATIQUE ET URINAIRE (FLU)

Le cortisol (hydrocortisone ou composé F) est la principale hormone glucocorticoïde. Sa sécrétion par la zone fasciculée de la surrénale est régulée par un rétrocontrôle comprenant la corticolibérine (*Corticotropin Releasing Hormone* ou CRH), l'AVP hypothalamiques et l'ACTH hypophysaire.

Dans le plasma, la majeure partie du cortisol (90 %) est liée à une glycoprotéine : la transcortine (CBG ou *Cortisol Binding Globulin*).

Seule la fraction libre est physiologiquement active et intervient dans le rétrocontrôle.

Un pour cent du cortisol n'est pas métabolisé et il est éliminé tel quel dans les urines. Ce cortisol libre urinaire (FLU) est un reflet de la fraction biologiquement active du cortisol plasmatique.

La sécrétion de corticotrophine et de cortisol suit un rythme nycthéméral : elle atteint son maximum le matin entre 6 et 8 heures, puis décroît jusqu'au soir où elle est minimale.

Précautions de prélèvement

Prélever à 8 heures du matin ou à minuit. Éviter tout effort ou stress avant l'examen. Centrifuger dans l'heure et congeler si le dosage ne peut être réalisé immédiatement sur place.

Recueillir les urines de 24 heures sur *Merseptyl*, et mesurer la créatininurie afin de contrôler la validité du recueil urinaire.

Il est maintenant possible de doser la fraction libre dans la salive.

Valeurs usuelles

Cortisol (F)

- 50 à 200 µg/L à 8 heures du matin, soit 125 à 550 nmol/L.
- 100 µg/L le soir ou mieux à minuit (la moitié des valeurs du matin), soit 250 nmol/L.
- 50 à 100 µg/L chez l'enfant de moins de 10 ans.

Fraction libre plasmatique

10 à 20 µg/L (rarement dosée en pratique courante, réservée à des laboratoires spécialisés).

Fraction libre urinaire (FLU)

< 100 µg/24 heures (entre 60 et 300 nmol/24 heures).

Fraction libre salivaire

Se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif < 3 µg/L.

Facteurs de conversion :

– µg × 2,76 = nmol

– nmol × 0,362 = µg

Clinique

HYPERCORTICISMES

L'hypercortisolisme se traduit par une obésité facio-tronculaire avec vergétures pourpres contrastant avec une amyotrophie des ceintures, un hirsutisme, de l'acné, une hypertension artérielle, une spanioménorrhée ou une impuissance.

En cas d'hypercortisolisme :

– le cycle nycthéméral du cortisol disparaît : la cortisolémie est constamment élevée, le cortisol du soir (20 heures ou mieux minuit) plasmatique ou salivaire n'est plus inférieur à celui du matin (8 heures) ;

– la production journalière de cortisol est augmentée comme le montre l'élévation du cortisol libre urinaire (FlGLU) au-delà de 150 µg/24 heures ;

– l'hypercortisolisme n'est pas freinable ; le freinage minute ou faible (« standard ») par le dectancyl est inopérant (*voir p. 174 Freinage à la dexaméthasone*).

Cet hypercorticisme peut être *ACTH dépendant* (80 % des cas), dû à un adénome corticotrope hypophysaire (maladie de Cushing) ou – rarement – à une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur bronchique, pancréatique ou thymique.

Il peut être *ACTH-indépendant* dû à une tumeur surrénalienne (20 % des cas).

Le freinage par une dose suffisante de dexaméthasone (freinage fort) permet de distinguer la maladie de Cushing où la sécrétion de cortisol est freinable, des tumeurs surrénaliennes et des tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH toutes deux non freinables (*voir p. 174 Freinage à la dexaméthasone*).

L'ACTH plasmatique est modérément élevé en cas de maladie de Cushing, très élevé en cas de sécrétion tumorale ectopique (> 200 pg par mL), effondré en cas de tumeur surrénalienne.

Le test à la métopirone est positif dans la maladie de Cushing, négatif en cas de tumeur surrénalienne.

La DHEA (*voir p. 140*) est très augmentée (> 600 mg/dL) en cas de carcinome surrénalien, effondrée ou indétectable en cas d'adénome bénin de la surrénale ne produisant que du cortisol.

HYPOCORTICISMES

Insuffisance surrénale primitive (maladie d'Addison)

La maladie d'Addison se traduit par une fatigue musculaire et psychique, un amaigrissement important et rapide, des malaises en rapport avec une hypotension. L'existence d'une mélanodermie, brun sale, hétérogène, prédominant sur les plis, les cicatrices, les parties découvertes, confirme le diagnostic (ce signe manque dans l'hypocortisolisme corticotrope par carence en ACTH).

Dans le sang le cortisol matinal est bas, inférieur à 30 µg/L (85 nmol/L) et reste bas toute la journée, l'aldostérone plasmatique est effondrée, contrastant avec une activité rénine plasmatique (ARP) très élevée, la delta-4-androstènedione et la S-DHEA sont également très diminuées. Dans les urines le FLU est diminué.

La concentration de base de l'ACTH est élevée (> 100 pg/mL).

La cortisolémie peut être normale en cas d'insuffisance surrénalienne partielle et à l'inverse, abaissée chez un sujet normal alité depuis plusieurs jours. Dans les cas douteux il peut être nécessaire de vérifier que le cortisol plasmatique et le FLU n'augmentent pas après stimulation par le *Synacthène retard* (ce test n'est pas dépourvu d'effets secondaires, ne l'utiliser qu'avec précaution).

La maladie d'Addison est due le plus souvent à une rétraction corticale auto-immune, plus rarement à une granulomatose.

Insuffisance surrénale haute par hypopituitarisme – Insuffisance surrénale secondaire post-corticothérapie

L'insuffisance corticotrope peut être liée à un adénome hypophysaire compressif, une métastase hypophysaire, un lymphome.

En pratique elle est secondaire à la prise prolongée de corticoïdes. Durant un traitement par les corticoïdes à doses importantes et prolongées, le cortisol est indétectable. À l'arrêt du traitement une insuffisance surrénale peut apparaître, se traduisant par une fatigue à l'effort, des douleurs ostéomusculaires, un état subfébrile parfois.

La surrénale ne peut être explorée dès l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé de remplacer quelque temps le corticoïde par de l'hydrocortisone et de doser le cortisol deux ou trois mois après l'arrêt du traitement.

Si le cortisol est < 100 µg/L (270 nmol/L) les surrénales n'ont pas récupéré leurs fonctions. S'il est supérieur à 100 µg/L (270 nmol/L) il est bon de faire un test au *Synacthène immédiat*. S'il est positif le traitement peut être arrêté. Sinon il faut le poursuivre et refaire un test deux mois plus tard.

C-RÉACTIVE PROTÉINE (CRP)

Cette protéine, qui fut isolée pour la première fois en 1930 dans le sérum d'un malade atteint de pneumonie, tire son nom de la propriété qu'elle a de précipiter au contact du polysaccharide C du pneumocoque. Elle est synthétisée par le foie puis libérée dans le sang à un stade très précoce de la réaction inflammatoire (moins de 24 heures). Elle augmente alors dans le sérum, pour revenir à une concentration normale avec la fin de l'inflammation.

Valeurs usuelles

< 6 mg/L.

Clinique

Inflammations

L'élévation de la CRP au-dessus de 10 mg/L est signe d'inflammation quelle qu'en soit la cause.

C'est un test très sensible permettent de suivre au plus près l'évolution d'un état inflammatoire et le premier à se normaliser lorsque la réaction inflammatoire prend fin.

Il semble que la CRP augmente davantage en cas d'infection bactérienne ($N \times 10$) que virale ($N \times 3$). Ceci serait particulièrement vrai des méningites.

Le dosage de la CRP permettrait également de distinguer infection urinaire haute (CRP élevée) et infection urinaire basse (CRP peu augmentée).

En cas de suspicion de pyélonéphrite aiguë chez l'enfant (affection fréquente) il est admis qu'une CRP normale doit faire douter de la validité du diagnostic et différer ou modifier l'antibiothérapie probabiliste.

Maladies cardiovaculaires

La valeur prédictive de la CRP en matière de maladie coronarienne a été soulignée. En dehors de poussées inflammatoires, la concentration de CRP constituerait un indicateur du risque cardiovasculaire que la mise au point de dosages ultrasensibles (hs-CRP) permet d'apprécier. Le risque de développer une maladie cadiovasculaire serait faible pour une hs-CRP < 1 mg/L, élevé si la hs-CRP dépasse 3 mg/L.

CRÉATINE-KINASE (CK) OU CRÉATINE-PHOSPHOKINASE (CPK)

La créatine-kinase (CK) est très répandue dans le muscle, le myocarde et le cerveau.
Elle est formée de deux sous-unités M (*muscle*), et B (*brain*) qui sont à l'origine de trois iso-enzymes : MM (muscle squelettique), BB (cerveau), MB (myocarde).

Précautions de prélèvement

Bien que les globules rouges ne contiennent pas de CK éviter l'hémolyse qui, libérant de l'ATP, fausse le dosage. Faire le dosage dans l'heure qui suit le prélèvement car l'activité enzymatique est très labile.

Valeurs usuelles

Variables avec la technique utilisée et aussi avec le sexe. Se renseigner auprès du laboratoire.
Avec les méthodes recommandées par la Société française de biologie clinique à la température de 30 °C : de 15 à 150 UI/L chez l'adulte.
Attention : une injection intramusculaire est susceptible de multiplier par 2 ou par 3 les valeurs normales.

Clinique

Infarctus du myocarde

En cas d'infarctus du myocarde, l'isoforme MB (retrouvée en grande quantité mais non majoritairement dans le myocarde) s'élève dès la 4e heure, en même temps que les transaminases, atteignant son maximum vers la 24e heure (10 fois la normale en moyenne) pour revenir à la normale dès la 48e heure. La quantité d'enzymes libérées est corrélée avec la taille de l'infarctus.
L'élévation des CK est moins précoce que celle des troponines qui sont en outre plus spécifiques (*voir p. 124*). Aussi le dosage des troponines est-il aujourd'hui préféré.
Valeurs normales de la CK MB :
– dosée par une méthode fonctionnelle : < à 20 UI/L ;
– dosée par une méthode pondérale à l'aide d'anticorps monoclonux : moins de 7 µg/L.

Maladies musculaires

Dans les myopathies et surtout la maladie de Duchenne, les CK MM sont très augmentées (50 à 100 fois la normale) mais cette élévation n'est pas requise pour le diagnostic.

La maladie est récessive, liée à l'X, transmise par la mère. Elle débute à l'âge de 2-3 ans par des chutes. Elle se traduit par un déficit musculaire prédominant à la ceinture pelvienne et aux membres inférieurs donnant une démarche dandinante. Les mollets sont hypertrophiés. L'élévation des CK est précoce, présente chez les garçons nouveau-nés.

L'élévation des CK est moins marquée dans la maladie de Landouzy-Déjerine ou dystrophie musculaire facio-scapulo-humérale, maladie familiale à transmission autosomique dominante se traduisant par une faiblesse des muscles du visage qui diminue la mobilité faciale et des muscles de la ceinture scapulo-humérale qui projette les épaules en avant en faisant saillir les omoplates.

Au cours des maladies musculaires inflammatoires, polymyosites et dermatomyosites, les CK sont nettement augmentées et leur dosage permet de suivre l'évolution sous traitement. Les polymyosites se manifestent par un déficit douloureux des ceintures. Les dermatomyosites se traduisent en outre par un érythème péri-orbitaire en lunette, un érythème douloureux et squameux de la sertissure des ongles ou de la face d'extension des articulations.

Autres circonstances

De nombreuses situations pathologiques peuvent élever :

- les CPK MM : traumatismes musculaires, chutes, delirium tremens, crise comitiale généralisée, hypothyroïdie, exercice physique extrême ;
- les CPK MB : défibrillation, chirurgie ;
- les CPK BB : embolies et thromboses cérébrales.

CRÉATININE SANGUINE

Catabolite de la créatine musculaire, la créatinine est éliminée dans les urines. Chez un sujet donné, la quantité de créatinine éliminée quotidiennement est remarquablement fixe, en rapport avec la masse musculaire du sujet. Comme la créatinine est éliminée par le rein uniquement par filtration et n'est ni réabsorbée ni sécrétée (ou très peu) par le tubule, il existe une corrélation entre la concentration plasmatique de créatinine et le débit de filtration glomérulaire (lorsque le débit glomérulaire baisse une concentration plus élevée dans le filtrat glomérulaire permet d'éliminer autant de créatinine). La concentration de créatinine plasmatique ne dépend ni du volume des urines, ni du régime alimentaire.

Valeurs usuelles

- Chez l'homme : 80 à 110 µmol/L (9 à 13 mg/L).
- Chez la femme : 60 à 90 µmol/L (7 à 10 mg/L).
- Chez l'enfant de moins de 5 ans : 20 à 40 µmol/L.
- Lors de la grossesse, en raison de l'élévation physiologique du débit sanguin rénal, la créatinine plasmatique s'abaisse < 50 µmol/L.

Facteurs de conversion

- *mg × 8,8 = µmol*
- *µmol × 0,11 = mg*

Clinique

Insuffisance rénale chronique

Reflet de la filtration glomérulaire, la créatininémie permet de suivre les progrès d'une insuffisance rénale chronique. Toutefois la relation entre filtration glomérulaire et créatinine est une hyperbole (la créatinine étant en abscisse), si bien que la créatinine détecte mal l'insuffisance rénale débutante : à des diminutions déjà fortes de la filtration glomérulaire correspondent des augmentations modestes de créatininémie. En revanche en cas d'insuffisance rénale avancée, toute réduction même modeste de la filtration glomérulaire se traduit par une élévation sensible de la créatinine plasmatique.

En pratique, on peut admettre qu'une réduction de la moitié de la filtration glomérulaire double la créatinine, qu'une réduction du tiers la triple et ainsi de suite.

Insuffisance rénale aiguë

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë ne se fonde pas sur des critères de diurèse, car l'insuffisance rénale peut être anurique (< 100 mL d'urines), oligo-anurique (de 100 à 500 mL), à diurèse conservée. Il se fonde sur l'élévation rapide de la créatinine.
La nature d'une insuffisance rénale aiguë peut être précisée en comparant la concentration d'urée plasmatique et la créatininémie. En effet, en cas d'insuffisance rénale aiguë prérénale ou fonctionnelle, l'urée filtrée petite molécule très diffusible est en partie réabsorbée passivement avec l'eau et le sodium. Le rapport urée sanguine/créatininémie en expression molaire qui normalement est de l'ordre de 50 dépasse 100. Il est inférieur à 100 en cas d'insuffisance rénale aiguë « organique » (*voir p. 419 Urée*).

Rhabdomyolyse

Toute rhabdomyolyse, pour peu qu'elle soit suffisamment marquée, élève transitoirement la créatininémie indépendamment de son éventuel retentissement rénal.

CRÉATININURIE ET CLAIRANCE DE LA CRÉATININE

Créatininurie

L'intérêt essentiel du dosage de la créatininurie est de s'assurer que le recueil des urines de 24 heures, en vue d'un dosage, a bien été total.
En effet, la créatininurie est une constante d'un individu donné fonction de sa masse musculaire (tant que la fonction rénale reste stable).
Si la créatininurie est plus basse que ne le voudraient le poids et la taille, c'est que le recueil urinaire est resté incomplet.

PRÉCAUTIONS DE PRÉLÈVEMENT

Recueillir les urines de 24 heures sur *Merseptyl*.
Éviter les exercices physiques violents et la prise de diurétiques avant le dosage.

VALEURS USUELLES

- Chez l'homme : 1 100 à 2 000 mg/24 heures soit 10 à 18 mmol/24 heures, ou 20 à 26 mg/kg/24 heures (220 µmol/kg/24 h).
- Chez la femme : 800 à 1 350 mg/24 heures soit 7 à 12 mmol/24 heures, ou 14 à 22 mg/kg/24 heures (177 µmol/kg/24 h).

Facteurs de conversion :

- *mg × 8,8 = µmol*
- *µmol × 0,11 = mg*

Clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine est proche de celle de l'inuline, méthode de référence de la mesure de la filtration glomérulaire plus difficile à mettre en œuvre. En réalité cette égalité n'est valable que parce que les dosages usuels surestiment la créatininémie plasmatique et parce qu'une partie de la créatinine est excrétée par le tubule. Malgré ces approximations la mesure de la clairance de la créatinine sert en clinique à mesurer l'insuffisance rénale.

VALEURS USUELLES

Le calcul de la clairance de la créatinine se fait selon la formule :
CC* = CU** (en µmol/L) × débit urinaire (mL/min)/créatinine plasmatique (en µmol/L)
*CC = clairance de la créatinine (mL/min) ; ** CU = créatinine urinaire
La clairance de la créatinine est de 100 mL/min pour 1,75 m² de surface corporelle (entre 75 et 125 mL/min).
Elle baisse en moyenne de 1 % par an à partir de 40 ans.

CLINIQUE

Insuffisance rénale chronique

La mesure de la clairance de la créatinine permet d'estimer le degré d'insuffisance rénale et d'en suivre la progression :

Clairance (mL/min)	Degré d'insuffisance rénale
≤ 60	Insuffisance rénale débutante
> 30	Insuffisance rénale modérée
15-30	Insuffisance rénale sévère
10-15	Insuffisance rénale nécessitant le recours prochain à la dialyse
< 10	Nécessité de dialyse

Clairance calculée

Malgré les apparences, le recueil des urines est le temps le plus délicat de cet examen, car il est difficile d'obtenir des patients un recueil complet et une mesure exacte du volume obtenu.
C'est pourquoi plusieurs formules permettant de calculer la clairance de la créatinine sans recueil urinaire ont été mises au point. Certaines d'entre elles ont l'avantage de tenir compte de l'âge et du sexe du patient. La plus utilisée est celle de Cockroft et Gault (1976) :
(140 – âge) × poids × K/créatininémie
où l'âge est exprimé en années, le poids en kg, la créatininémie en µmol/L et K est égal à 1,24 chez l'homme, à 1,04 chez la femme.

CRYOGLOBULINES

Les cryoglobulines sont des immunoglobulines ou des complexes immuns comprenant des immunoglobulines précipitant à froid entre 0 et 22 °C et se solubilisant à nouveau lors du réchauffement.

Il n'y en a pas dans le sérum des sujets normaux. Elles ne sont présentes que dans le sérum de certains malades,

On distingue :

- les cryoglobulines monoclonales ou de type I, composées d'une immunoglobuline monoclonale unique (25 à 35 % de l'ensemble des cryoglobulinémies) ;
- les cryoglobulines mixtes de type II faites de deux composants dont l'un est monoclonal en général une IgM à activité anti-IgG, c'est-à-dire un facteur rhumatoïde.
- les cryoglobulines mixtes de type III polyclonales.

Technique de recherche

Rechercher une cryoglobulinémie est difficile et long.

Le sang est prélevé à l'aide d'une seringue chauffée à 37 °C sur tube sec également à 37 °C. Il doit être maintenu à cette température depuis le prélèvement jusqu'à la rétraction du caillot. Le sérum est alors prélevé et laissé à 4 °C pendant une semaine.

La présence de cryoglobulines se manifeste par un voile blanchâtre, dont la réalité peut être confirmée par mesure de la densité optique du sérum. Le tube est ensuite maintenu à 37 °C pendant quatre heures et le typage de la cryoglobulinémie est effectué par immunofixation à chaud.

Clinique

Cryoglobulinémies monoclonales

Les cryoglobulinémies monoclonales sont associées à une hémopathie maligne lymphoïde B : lymphomes malins, myélomes, maladie de Waldenström.

Elles sont rarement symptomatiques. Leur signification est la même qu'une immunoglobuline monoclonale « banale ».

Cryoglobulinémies mixtes ou polyclonales

Les cryoglobulinémies mixtes sont retrouvées dans les maladies à immuns complexes circulants, comme le lupus érythémateux disséminé, la périartérite noueuse, les glomérulonéphrites membrano-prolifératives, la maladie d'Osler mais leur cause principale est l'hépatite C (80 % des cas).

L'antigène responsable de l'anticorps cryoprécipitant peut parfois être identifié : ADN (lupus), antigène HBs (périartérite noueuse, glomérulonéphrites extra-membraneuses), virus (hépatite C).

Cryoglobulinémies essentielles

Certaines cryoglobulinémies restent « essentielles », idiopathiques. Elles débutent après 60 ans et sont plus fréquentes chez la femme. Elles sont parfois révélées par une vascularite avec purpura, nécroses digitales, arthralgies. De la fièvre, une hépatosplénomégalie sont souvent notées. Une atteinte glomérulaire complique la maladie dans 50 % des cas.

Ces cryoglobulinémies peuvent précéder de plusieurs années l'apparition d'une leucémie lymphoïde chronique.

CUIVRE

Oligo-élément impliqué dans plusieurs réactions enzymatiques, le cuivre absorbé dans l'intestin, atteint le foie où son métabolisme est réglé par un ensemble complexe de protéines (dont l'ATP7B). Il circule dans le sang lié pour 98 % à la céruloplasmine (*voir p. 92*). Il est excrété par la bile.

Précautions de prélèvement

Recueillir le sang sur tube hépariné, les urines dans un flacon spécial.

Valeurs usuelles

– Sang : 1 à 1,5 mg/L (15 à 24 µmol/L).
En raison de l'immaturité hépatique du métabolisme cuprique, la cuprémie est très faible chez le nouveau-né, et n'atteint ces valeurs que vers trois ans.
– Urines : 50 à 100 µg/24 heures (< 1,5 µmol/24 heures).

Facteurs de conversion :
– *mg × 15,75 = µmol*
– *µmol/L × 0,063 = mg*

Clinique

En dehors des rares cas d'intoxication par le cuivre (chalcose oculaire et eczéma) où la cuprémie est augmentée, le cuivre n'est dosé dans le sang que dans le cadre de la maladie de Menkes (*voir page 94*) où il est diminué.
Dans la maladie de Wilson le cuivre urinaire est très augmenté (de 150 à plus de 1 000 µg/24 heures). Les dosages réguliers du cuivre urinaire permettent de régler le traitement chélateur qui doit être poursuivi toute la vie.

CYSTINURIE (REACTION DE BRAND)

La cystine est un acide aminé soufré présent dans le plasma mais intégralement réabsorbé après sa filtration, donc normalement absent des urines.

La cystinurie est une anomalie héréditaire caractérisée par un défaut de réabsorption tubulaire de la cystine. La cystine étant peu soluble, son excrétion dans l'urine expose à la formation de calculs.

Techniques de recherche

La réaction de Brand au nitroprussiate de sodium donne une coloration rouge des urines lorsque la cystinurie est > 400 µmol/L.

La chromatographie permet le dosage non seulement de la cystine mais encore des différents acides aminés présents dans l'urine.

Précautions de prélèvement

Réaction de Brand sur les urines fraîches du matin.

Pour doser la cystinurie recueillir les urines de 24 heures sur acide sulfo-salicylique.

Valeurs usuelles

- Chez les sujets normaux, la réaction de Brand est négative.
- La chromatographie décèle moins de 80 µmol de cystine (20 mg) par gramme de créatinine urinaire des 24 heures.

Clinique

Lithiase cystinique

La cystinurie familiale, héréditaire, de transmission autosomique récessive, se caractérise par l'élimination dès la naissance d'une grande quantité de cystine, de trois autres acides aminés dibasiques (la lysine, l'ornithine, l'arginine). Elle se manifeste par une lithiase récidivante de l'adulte jeune, avec des calculs radio-opaques, très échogènes.

L'attention est souvent attirée par l'examen du culot urinaire qui met en évidence des cristaux hexagonaux caractéristiques. La réaction de Brand est positive. La chromatographie urinaire met en évidence, outre une augmentation massive de lysine, une concentration urinaire de cystine très élevée de 600 à 1 800 mg/24 h (2 400 à 7 200 µmol) largement supérieure à la solubilité maximale de la cystine (1 250 µmol/L ou plus de 250 mg de cystine par gramme de créatinine).

Lithiase oxalique

Chez certains patients ayant une lithiase oxaloacétique, la réaction de Brand est positive. Il semble s'agir de formes hétérozygotes de cystinurie.

Remarque

La cystinurie est une maladie différente de la cystinose dans laquelle une accumulation intracellulaire de cystine libre provoque des dépôts de cristaux de cyotine dans les tissus.

Elle est évoquée chez tout enfant souffrant de photophobie, d'un rachitisme vitamine D-résistant, d'un syndrome de Fauconi (*voir p. 70*).

CYTOMÉGALOVIRUS

L'infection symptomatique à cytomégalovirus (CMV) est devenue fréquente avec le développement des greffes d'organes et l'expansion de l'infection à VIH.

Culture

Le CMV peut être recherché dans les lymphocytes du sang, dans les urines, les liquides de lavage alvéolaire.
En raison de la fragilité du virus, les prélèvements doivent être placés dans un milieu de transport adéquat et immédiatement congelés.
L'isolement du virus se fait par inoculation à des cultures de fibroblastes humains à l'exclusion de toute autre cellule.
Le virus se multiplie en provoquant un effet cytopathogène (ECP) long à se produire (2 à 4 semaines). La recherche d'antigènes précoces dans les cellules infectées au moyen d'anticorps monoclonaux permet toutefois de donner une réponse en 48 heures.

Sérologie

Plusieurs techniques mettent en évidence des anticorps anti-CMV ; les plus usitées sont l'Elisa ou son inverse l'immunocapture.
Mais si une élévation du titre des anticorps à 15 jours d'intervalle témoigne d'une infection active, probablement une réactivation (même si l'augmentation est faite d'IgM), seule la constatation d'une séroconversion permet d'affirmer une primo-infection.

Clinique

- Très répandue, l'infection à CMV est ordinairement asymptomatique de sorte qu'en France, 70 % des adultes au moins ont des anticorps anti-CMV sans que la trace d'une primo-infection à CMV puisse être retrouvée dans leurs antécédents.
- Chez l'enfant ou l'adolescent, la primo-infection à CMV, asymptomatique dans la majorité des cas, peut se traduire par un syndrome mononucléosique avec réaction de Paul et Bunel négative, plus rarement par une hépatite cytolytique, une anémie hémolytique, un purpura. Le diagnostic est porté sur la découverte d'anticorps IgM spécifiques ou sur une

séroconversion à IgG à deux examens successifs. Il peut être confirmé par la mise en évidence du virus, par culture, dans le sang, les urines, la salive.

– Chez les immunodéprimés (greffes, hémopathies malignes, cancers, infection à VIH) des récurrences de l'infestation à CMV sont fréquentes et marquées par une fièvre prolongée, une hépatite, une pneumonie interstitielle, ou encore une rétinite nécrosante. L'infection à CMV est la principale complication infectieuse des greffes d'organe et favorise les rejets. Faire la preuve d'une infection active à CMV chez l'immunodéprimé peut être difficile car chez lui, une excrétion virale même prolongée est sans signification pathologique et la sérologie est difficile à interpréter. C'est la mise en évidence, par PCR, de la dissémination de l'infection dans plusieurs organes (dans le sang, les prélèvements oculaires, le LCR, les biopsies) qui fait le diagnostic.
– Une primo-infection CMV au cours de la grossesse peut être grave. Généralement asymptomatique, elle est détectée par une séroconversion au CMV lors de la surveillance de la grossesse. La contamination maternelle (1 % des grossesses) se fait habituellement au contact d'un enfant de l'entourage. Environ 40 % des femmes primo-infectées transmettent le virus au fœtus. Les transmissions sont plus fréquentes au cours du troisième trimestre mais moins graves qu'au premier. La maladie des inclusions cytomégaliques du nouveau-né qui s'observe chez 20 % environ des enfants infectés est la traduction la plus sévère d'une infection à CMV *in utero*. Elle est souvent mortelle ou laisse des séquelles neuropsychiques et auditives lourdes. L'enfant reste virémique et virurique pendant des années. Le diagnostic anténatal fait appel à la recherche du virus par culture ou PCR dans le liquide amniotique ou le sang du cordon.

D-DIMÈRES

La thrombolyse qui suit toute formation de caillot libère dans le sang des dimères (deux monomères unis par des liaisons covalentes) provenant du fragment D de la fibrine (D-dimères). La présence de D-dimères dans le sang, signifie donc qu'il y a eu activation de la coagulation et formation de thrombus. D'où l'intérêt de les rechercher en cas de suspicion de phlébite ou d'embolie.

Valeurs usuelles

Les dosages font appel soit à une technique Elisa soit à l'agglutination de particules de latex sensibilisées par un anticorps monoclonal.

Le seuil d'exclusion de la maladie thrombo-embolique est généralement fixé à :

– < 500 µg/L en Elisa ;

– < 400 µg/L en latex.

Les D-dimères augmentent chez le sujet âgé. Après 70 ans le seuil habituellement retenu est de 700 µg/L.

Les D-dimères augmentent pendant la grossesse avec un seuil à 1 500 µg/L et jusqu'à 2 300 µg/L au 9e mois.

Clinique

– Chez les patients suspects de thrombose veineuse profonde, une concentration de D-dimères < 500 µg/L, associée à une échographie Doppler des membres inférieurs normale, permet d'exclure une thrombose dans 95 % des cas évitant ainsi de faire une phlébographie.

– Lorsqu'une embolie pulmonaire est redoutée et que la scintigraphie thoracique est – cas fréquent – de probabilité intermédiaire, une concentration de D-dimères < à 500 µg/L permet d'exclure la maladie embolique dans 95 % des cas évitant ainsi de pratiquer une angiographie pulmonaire, examen invasif et non dénué de risques.

– Ces valeurs prédictives négatives seraient plus performantes en Elisa qu'en latex.

Les D-dimères ne sont élevés que pendant la phase aiguë de la thrombose. Ils reviennent à la normale dès que la formation du thrombus est achevée ou que le traitement anticoagulant a été bien établi. Le dosage des D-dimères ne permet pas d'exclure une phlébite si le prélève-

ment a été effectué plus de 7 jours après le début des symptômes ou si un traitement anticoagulant a été entrepris depuis plus de 48 heures.

Une élévation des D-dimères peut être observée en cas de septicémie, de traumatisme récent et chez la femme enceinte en fin de grossesse (*voir Valeurs usuelles*). Le dosage de D-dimères ne doit pas être utilisé dans ces contextes.

Intérêt pour le diagnostic de CIVD

L'élévation des D-dimères au-dessus de 500 µg/L est l'un des critères diagnostiques des coagulations intravasculaires disséminées avec une thrombopénie inférieure à 100 000/µL, une fibrinopènie inférieure à 1 g/L, un effondrement des facteurs V et VII (*voir p. 168*).

DÉCARBOXY-PROTHROMBINE (DCP)

Dans le foie, la DCP est carboxylée par une carboxylase, vitamine K-dépendante pour former de la prothrombine. Dans les cellules tumorales des hépatocarcinomes, ce système enzymatique est défaillant, ce qui augmente la proportion de prothrombine non carboxylée (« native ») dans le sérum. Le dosage de la DCP peut être utilisé comme marqueur d'hépatocarcinome.

Valeurs usuelles

Moins de 16 mU/mL de sérum (ou moins de 300 µg/L).

Hépatocarcinomes

En cas de carcinome hépatocellulaire, la DCP augmente au-delà de 20 mU/mL jusqu'à des valeurs de 2 à 300 mU/mL.

Attention

Toute carence en vitamine K, qu'elle soit secondaire à la prise d'AVK ou à une cholestase, augmente la DCP.

DÉHYDROÉPIANDROSTÉRONE (SULFATE DE) (S-DHEA)

La déhydroépiandrostérone (DHEA) est un stéroïde précurseur androgénique et à un moindre degré œstrogénique, synthétisée dans la zone réticulée de la surrénale sous le contrôle de l'ACTH.
Dans le sang la presque totalité de la DHEA est sulfatée (S-DHEA). C'est cette forme qui est dosée car sa concentration (mille fois celle de la DHEA) est stable.

Précautions de prélèvement

Doser le matin. Sang recueilli sur EDTA au laboratoire. Congélation immédiate.

Valeurs usuelles

Elles varient avec la méthode de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.
Les concentrations sont les plus élevées entre 18 et 45 ans. Elles décroissent ensuite pour atteindre les valeurs les plus basses après 65 ans.
Tenir compte de grandes variabilités inter-individuelles, d'un jour à l'autre, chez le même sujet.

Clinique

Devant un hirsutisme, où les concentrations d'androgènes sont élevées, une DHEA normale ou basse permet d'éliminer une tumeur surrénalienne. Une DHEA élevée oriente vers une cause surrénalienne : tumeur virilisante des surrénales ou hyperplasie congénitale.
L'effondrement des concentrations de DHEA plasmatique avec l'âge est invoqué pour recommander un traitement substitutif par cette hormone chez les personnes âgées. Elle atténuerait le vieillissement cutané et améliorerait la libido.

DELTA 4 ANDROSTÈNEDIONE ☛ ANDROSTÈNEDIONE
DEXAMÉTHASONE (ÉPREUVE À LA) ☛ CORTISOL+17-HYDROXY-CORTICOSTÉROÏDES

DIGITALINE-DIGOXINE DOSAGE DES DIGITALIQUES

Le dosage plasmatique des digitaliques permet d'adapter la prescription de digoxine ou de digitoxine, même si les concentrations dites « thérapeutiques » et « toxiques » sont assez théoriques.

Précautions de prélèvements

Prélever juste avant une nouvelle prise.
Premier dosage après 5 jours de traitement au moins, pour la digoxine, après 20 jours pour la digitaline.

Résultats

- Les concentrations thérapeutiques à l'état d'équilibre sont pour la digoxine de 0,75 à 2,5 nmol/L (soit 0,5 à 2 µg/L), les concentrations toxiques se situant au-delà de 3 nmol/L.
- Pour la digitoxine, les concentrations thérapeutiques sont de 13 à 33 nmol/L (10 à 25 µg/L), avec des concentrations toxiques au-delà de 40 nmol/L (35 µg/L).

Indications

Le dosage des digitaliques est utilisé pour :
- confirmer l'adhésion d'un patient à son traitement ;
- ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique ;
- identifier une intoxication digitalique, intoxication grave, se traduisant par des troubles neurosensoriels, des vomissements, un bloc auriculo-ventriculaire et justifiant un traitement d'urgence par anticorps antidigitaliques spécifiques.

EAL (Exploration d'une anomalie lipidique) ☛ Cholestérol + Triglycérides
Électrophorèse des protéines sériques (EPS) ☛ Protéines sériques

ÉNOLASE NEUROSPÉCIFIQUE (*NEURON SPECIFIC ENOLASE* : NSE)

L'énolase est une enzyme de la glycolyse présente dans le tissu nerveux.
Il en existe plusieurs iso-enzymes, car c'est un dimère qui regroupe deux de trois sous-unités possibles : alpha, bêta, gamma.
L'énolase neurospécifique est l'isomère gamma-gamma, retrouvée dans les cellules neuro-endocrines. Elle sert de marqueur tumoral.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Moins de 12,5 µg/L chez l'adulte, moins de 25 µg/L chez l'enfant.

Clinique

Une concentration de NSE supérieure à 25 µg/L est évocatrice d'un cancer bronchique à petites cellules mais bien entendu, ne dispense pas d'une biopsie. L'énolase neurospécifique augmente encore au début de la chimiothérapie (lyse cellulaire), diminue en cas de rémission, et remonte lors des rechutes.
Chez l'enfant souffrant d'une tumeur rétropéritonéale ou médiastinale postérieure, une augmentation de la NSE évoque un neuroblastome.
Les tumeurs développées à partir du système APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*) : tumeurs carcinoïdes, phéochromocytomes, élèvent également la NSE.

ENZYME DE CONVERSION

L'enzyme de conversion catalyse la conversion de l'angiotensine I qu'elle transforme en angiotensine II (*voir p. 361 Rénine*) ; elle inactive la bradykinine, un peptide vasodilatateur. On la trouve dans les cellules endothéliales des capillaires du poumon et du rein.
Les granulomes sarcoïdiens en produisent et c'est pourquoi l'enzyme de conversion est dosée dans le sérum en cas de suspicion de sarcoïdose.

Précautions de prélèvement

Sang sur tube sec ou échantillon de LBA (*voir p. 250 Lavage broncho-alvéolaire*). Patient à jeun.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.
De l'ordre de 30 nmol/min/mL ou 50 à 100 UI/L.

Sarcoïdose

Une augmentation de l'enzyme de conversion sérique s'observe chez 80 % des patients atteints de sarcoïdose.
L'enzyme de conversion est normale dans les autres granulomatoses, la tuberculose notamment, ce qui permet de distinguer les deux maladies cliniquement très proches.

ÉOSINOPHILES (NUMÉRATION DES POLYNUCLÉAIRES ÉOSINOPHILES, DIAGNOSTIC D'UNE HYPERÉOSINOPHILIE)

Il y a hyperéosinophilie lorsque le nombre des polynucléaires éosinophiles est supérieur à $0,5 \times 10^9$/L (500/mm^3) à plusieurs numérations successives.

Les causes des éosinophilies sont nombreuses, mais deux prédominent : les allergies et les parasitoses.

Allergies et intolérances

La première cause d'éosinophilie est l'allergie : asthme, rhinite allergique, trachéo-bronchite spasmodique, eczéma constitutionnel, urticaire, etc. L'éosinophilie est modérée, inférieure à 1,5 G/L. Les PN éosinophiles sont retrouvés dans l'expectoration.

De nombreux médicaments (antibiotiques, antiparasitaires, antiépileptiques, antidiabétiques oraux, anti-inflammatoires, psychotropes) peuvent entraîner une hyperéosinophilie et c'est pourquoi il convient de toujours y penser même si la prévalence des éosinophilies médicamenteuses reste basse d'après les statistiques hospitalières…

L'éosinophilie (de 1 à 10 G/L) survient plusieurs semaines après l'introduction du médicament, quelques jours après une réintroduction pour disparaître à l'arrêt du traitement.

Parasitoses

Parmi les parasites ce sont les helminthes qui sont en cause. L'hyperéosinophilie s'observe surtout lorsque le parasite est intratissulaire (ascaridiose, distomatose, trichinose, *larva migrans* viscérale). L'éosinophilie peut alors être importante : 15-30 G/L. Elle est modeste lorsque le parasite reste cantonné dans le tube digestif (oxyurose, trichocéphalose, taeniasis).

Maladies cutanées

L'hyperéosinophilie est un signe rencontré au cours de nombreuses dermatoses, lorsqu'elles sont prurigineuses.

Maladies systémiques

L'hyperéosinophilie est en revanche un élément important du diagnostic dans certaines connectivites : périartérite noueuse, pneumonie à éosinophiles (qui en est proche), fasciite à éosinophiles (syndrome de Shulmann).

Cancers et hémopathies

L'hyperéosinophilie paranéoplasique est rare. Elle s'observe dans les cancers du foie, du sein ou des bronches métastasés ou nécrosés.
Elle fait partie des signes de la maladie de Hodgkin bien qu'inconstante et modérée (< 1 G/L).
L'éosinophilie est fréquente et parfois importante dans la LMC, dans la lymphadénopathie angio-immunoblastique, rare dans les autres lymphomes non hodgkinens.

Syndrome hyperéosinophilique idiopathique

Il touche l'homme jeune, et comporte une hyperéosinophilie de plus de $1\,500 \times 10^9$/L pendant plus de six mois et sans cause identifiable. Des infiltrats pulmonaires, une endocardite fibroplastique peuvent s'observer, liés à l'effet des éosinophiles sur certains tissus.

ESTRADIOL (17-BÊTA-ŒSTRADIOL) (E2)

L'estradiol est le principal œstrogène sécrété tout au long du cycle par l'ovaire qui en est le producteur quasi exclusif. C'est l'œstrogène de la femme en période d'activité génitale.
Le 17ß-estradiol est l'estrogène biologiquement le plus actif.

Valeurs usuelles

Au cours du cycle la sécrétion d'estrogène se fait en deux phases :
- *phase folliculaire* : 50 pg/mL en moyenne (185 pmol) ; pic ovulatoire : 200 pg/mL (750 pmol) ;
- *phase lutéale* : 150 pg/mL en moyenne (550 pmol) ; menstruation < 50 pg/mL.

Pendant la grossesse, la concentration plasmatique d'estradiol (produit par le placenta) augmente régulièrement jusqu'à être multipliée par 100.
À la ménopause l'estradiol s'effondre : 15 à 20 pg/mL (50 à 75 pmol).

Facteurs de conversion :
- $ng \times 3{,}7 = pmol$
- $pmol \times 0{,}275 = ng$

Clinique

Les variations de la concentration de l'hormone dans le plasma au cours du cycle et les difficultés rencontrées pour déterminer exactement le moment du cycle où le prélèvement a été fait chez les femmes ayant des troubles des règles limitent l'intérêt de ce dosage.
L'existence d'une imprégnation estrogénique peut être déduite de l'examen de la glaire lorsque celle-ci est claire filante présentant sur lame des arborisations ou un aspect en fougère.
Le test à la progestérone permet également cette évaluation. Si après la prise orale de 5 à 10 mg de médroxyprogestérone par jour les règles surviennent dans les 7 jours c'est qu'il existait une imprégnation estrogénique suffisante pour permettre une hémorragie de privation.

Aménorrhées et insuffisances ovariennes

Devant une aménorrhée, un estradiol bas < 50 pg/mL confirme l'hypofonctionnement ovarien. Son origine, haute ou basse, est localisée par le dosage plasmatique de la folliculosti-

muline hypophysaire (FSH), une FSH basse traduisant une origine hypothalamo-hypophysaire, une FSH élevée témoignant d'une origine ovarienne (*voir Folliculostimuline p. 170*).

Procréation médicalement assistée

Dans le traitement de la stérilité, le dosage de l'estradiol est utilisé pour juger de l'action des inducteurs de l'ovulation et éviter ainsi une hyperstimulation ovarienne. Il est également utile pour surveiller la croissance folliculaire en cas de fécondation *in vitro*. Des méthodes rapides permettent d'obtenir un résultat en 3 heures.

Tumeurs féminisantes du testicule ou de la surrénale

Certaines tumeurs testiculaires peuvent produire de l'estradiol soit de façon autonome soit sous l'influence d'une augmentation de ß-hCG qui est un marqueur de ces tumeurs (*voir p. 198 hCG*).
Cette élévation estrogénique peut rester asymptomatique ou provoquer une féminisation.

ESTRIOL

L'estriol est l'œstrogène de la grossesse, produit à 95 % par le complexe fœto-placentaire.
La mesure de l'estriol plasmatique ou urinaire permet donc de surveiller la viabilité fœtale, spécialement au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Précautions de prélèvement

- Sang : plusieurs prélèvements éventuellement sur papier buvard par piqûre de la pulpe du doigt.
- Urines : sur les urines de 24 heures recueillies sur Merseptyl. Doser simultanément la créatininurie pour vérifier la qualité du recueil urinaire.

Valeurs usuelles

À titre indicatif :

Semaine de grossesse	Œstriol plasmatique (µg/L)	Estriol urinaire (mg/24 h)
20e	30	4
28e	65	9
32e	123	12
36e	148	16
40e	230	20

Facteurs de conversion :
- *µg/L × 3,37 = nmol/L*
- *nmol/L × 0,29 = µg/L*

Surveillance de la grossesse

L'estriol (plasmatique ou urinaire), qui augmente régulièrement au cours de la grossesse, s'effondre en cas de souffrance fœtale quelle qu'en soit la cause.
Un chiffre isolé est peu utilisable. Répéter les dosages pour objectiver une chute significative.
En dehors de la grossesse le dosage de l'estriol n'apporte aucun renseignement particulier.

ÉTHANOL ☛ ALCOOL

EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE URINAIRE (ECBU)

L'examen cytobactériologique des urines (ECBU) fournit des renseignements précieux pour le diagnostic des maladies de l'arbre urinaire et singulièrement des infections urinaires.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement se fait le matin, sur des urines concentrées. Il cherche à recueillir un échantillon d'urine aussi identique que possible à l'urine vésicale, sans contamination vaginale ou rectale.

– Chez l'homme et le garçon : les urines du deuxième jet sont recueillies de façon stérile, après désinfection du méat urinaire avec du *Dakin*.
– Chez la femme ou la fillette, l'urine du milieu du jet est prélevée après nettoyage du méat urétral et de l'orifice vaginal au *Dakin*, d'avant en arrière pour éviter les contaminations fécales. L'examen doit être pratiqué en dehors des périodes menstruelles.
– Chez le nourrisson : après désinfection locale, on place un collecteur qui doit être changé au bout de 15 à 20 min s'il n'y a pas d'émission d'urine.
– Chez le malade sondé, l'urine est prélevée dans la sonde, à la seringue.

Transport au laboratoire dans l'heure qui suit ou conservation dans la glace jusqu'au transport.

Bandelettes urinaires

Les bandelettes urinaires permettent de détecter en moins de 2 min l'activité leucocyte-estérase traduisant la présence de leucocytes et la production de nitrites témoin d'une activité bactérienne. Leur spécificité est excellente (96 %), leur sensibilité moins bonne mais proche de celle de l'examen microscopique.
Savoir toutefois que les tests ne détectent pas les espèces ne possédant pas de nitrate-réductase : streptocoques, staphylocoques, *pseudomonas aeruginosa*.

Culot de centrifugation

Le culot de centrifugation est obtenu par centrifugation à faible vitesse, puis examiné au microscope conventionnel (ou à contraste de phase pour l'étude des hématies et des cylindres).

Les polynucléaires sont colorés au bleu de méthylène, les bactéries éventuelles par une coloration de Gram.

La recherche de cellules cancéreuses se fait après absorption sur un filtre spécial.

Le culot de centrifugation normal ne contient que de rares cellules vésicales, des cristaux dont le type varie avec le pH. Il n'y a pas de bactéries ni de cylindres granuleux. On observe moins de 5 globules rouges et moins de 10 globules blancs par µL d'urine, ou (selon la méthode d'Addis-Hamburger), moins de 5 000 hématies et moins de 10 000 leucocytes par minute.

Clinique

- La présence de globules rouges en quantité supérieure à 5/µL ou 5 000/mL traduit une hématurie (due à une néphropathie glomérulaire, une lithiase, une tumeur, etc.).
- La présence de globules blancs en quantité supérieure à 10/µL ou 10 000/mL témoigne d'une leucocyturie (globules blancs non altérés) ou d'une pyurie (globules blancs altérés). Une pyurie aseptique doit faire rechercher une tuberculose ou un traitement antibiotique antérieur.
- Les cylindres, formations dérivant de la protéine tubulaire de Tamm-Horsfall, peuvent être « hyalins », sans signification pathologique, incrustés d'hématies ce qui signe une lésion glomérulaire et très souvent une glomérulonéphrite proliférative. ou de leucocytes, ce qui est en faveur d'une réaction inflammatoire du parenchyme rénal. Des cylindres granuleux surchargés de pigments orientent vers une hémoglobinurie ou une myoglobinurie,
- Parmi les multiples cristaux observés dans le culot (urates, oxalates, phosphates ou carbonates de calcium), seuls les cristaux de cystine ne se trouvent pas chez le sujet normal et leur découverte indique une cystinurie (exceptionnelle).
- La découverte d'œufs de bilharzies est fréquente chez les patients originaires des pays où la bilharziose est endémique.

Uroculture

Depuis Kass, l'uroculture permet de détecter une infection urinaire en dénombrant les unités formant colonies (UFC) par mL d'urine.

Les travaux de Kass, fondés sur des prélèvements urinaires du milieu du jet chez de jeunes femmes, ont plus de cinquante ans, mais ils font toujours autorité, faute d'études nouvelles. Pour Kass :

– Une bactériurie > 10^5 UFC par mL constitue une bactériurie significative et traduit l'infection des urines.
– Une bactériurie < 10^3 UFC exclut l'infection urinaire.
– Une bactériurie comprise entre 10^3 et 10^5 UFC doit faire demander un ECBU de contrôle car elle peut traduire une infection dans certaines circonstances : prélèvement d'urines n'ayant pas séjourné assez longtemps dans la vessie, infections à *Staphylococcus saprophyticus* (fréquentes chez les jeunes femmes), etc.

Les germes le plus souvent retrouvés à l'uroculture sont *Escherichia coli* responsable d'au moins les deux tiers des infections communautaires et de la moitié des infections nosocomiales, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Streptococcus D, Serratia marcescens, Pseudomonas sp.*

Leur identification est suivie d'un antibiogramme portant sur les antibiotiques diffusant dans l'urine.

Remarque

Les infections urinaires sont en règle monomicrobiennes. Sauf dans des cas particuliers comme les infections sur sonde, l'isolement de plusieurs bactéries est le signe d'une contamination de l'échantillon.

EXAMEN PARASITOLOGIQUE DES SELLES

Précautions de prélèvement

Avant l'examen, arrêter pansements intestinaux, charbon, huile de paraffine, antibiotiques par voie orale. Un régime sans résidu est souhaitable.

L'idéal est d'obtenir une exonération au laboratoire, surtout pour la recherche de protozoaires.

Sinon prélever les selles dans un récipient à large ouverture, en verre ou en plastique éventuellement formolé (sodium, acétate, formol) et les apporter rapidement au laboratoire

Une réactivation par le sulfate de magnésie (10 g à jeun) est utile si les selles ont un aspect normal. Cette réactivation est inutile en cas de diarrhée.

Préciser au laboratoire l'origine géographique du patient, l'existence ou non d'une éosinophilie, et le diagnostic évoqué.

Clinique

De très nombreux parasites peuvent être mis en évidence : protozoaires (amibes, flagellés), helminthes sous forme de vers ronds (ascaris, ankylostome, anguillule, trichocéphale, oxyure) ou de vers plats (douve, bilharzie, ténia).

Protozoaires

Parmi les amibes, la seule pathogène est *Entamoeba histolytica*. Les *Entamoeba nana, coli, hartmani* ne sont pas pathogènes.

Helminthes

Parmi les flagellés, seule *Giardia intestinalis* (lambliase) est pathogène.

Nématodes

Les ascaris (*Ascaris lumbricoides*) sont faciles à identifier : gros vers de grande taille (20 à 25 cm pour les femelles, 15 à 17 cm pour les mâles).

Les œufs d'ascaris sont recherchés par examen direct après concentration. Le diagnostic est facile, car la ponte est abondante et les œufs caractéristiques, ovales et brunâtres avec ou sans leur enveloppe rugueuse. L'examen peut être négatif s'il est pratiqué trop tôt (la ponte ne débute que huit semaines après la contamination) ou s'il n'existe que des ascaris mâles dans l'intestin.

Les ankylostomes (*Ankylostoma duodenale* ou *Necator americanus*) adultes sont parfois retrouvés dans les selles après traitement. Les œufs sont ovales non colorés contenant une larve. Lorsqu'il existe plus de 1 000 œufs/g de selle, une anémie peut être expliquée par l'ankylostomiase. Au-dessous de ce chiffre, elle doit faire rechercher une autre cause.
Les œufs d'anguillules (*Strongyloides stercoralis*) ne sont présents qu'en cas de diarrhée profuse. Les larves nécessitent pour être mises en évidence des techniques d'enrichissement particulières (Baermann).
Les œufs de trichocéphale sont fréquents dans les selles, en ovale allongé avec des poignées aux extrémités comme « un plateau à thé ». Cette découverte n'implique aucun traitement.
Les oxyures (*Enterobius vermicularis*) sont visibles au pourtour de la marge anale, fins comme un fil. L'examen au microscope d'un ruban adhésif appliqué sur la marge anale met en évidence des œufs caractéristiques (*Scotch-test*).

Plathelminthes

Les anneaux de ténia (Taenia solium blancs rectangulaires aplatis) se détachent un à un et forcent le sphincter anal en dehors des selles. Les œufs sont décelés par le *Scotch-test* qui les décolle de la marge anale.
Les œufs de bilharzie (Schistosoma mansoni et intercalatum) peuvent être retrouvés dans les selles, mais la biopsie rectale est la technique la plus rentable.

FACTEURS ANTINUCLÉAIRES ☛ ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES
FACTEUR V LEIDEN ☛ PROTÉINE C ACTIVÉE (RÉSISTANCE À LA)

FACTEUR RHUMATOÏDE

Les facteurs rhumatoïdes (FR) sont des autoanticorps dirigés contre les immunoglobulines de classe IgG.

Les FR appartiennent à différentes classes d'immunoglobulines. Le FR recherché en clinique est une IgM.

Méthode de dosage

Le FR de classe IgM a la propriété d'agglutiner des particules ou des cellules recouvertes d'IgG, il est « agglutinant ». Il peut reconnaître des IgG animales ou humaines.

Il a d'abord été mis en évidence par des tests d'agglutination dans lesquels un support, hématies de mouton pour la réaction de Waaler-Rose (WR), billes de latex pour le latex, est saturé d'IgG, de lapin pour le WR, humaines pour le latex, et mis en présence du sérum à étudier. Le résultat est rendu en titre d'anticorps.

Aujourd'hui le facteur rhumatoïde est dosé par immunonéphélémétrie ou turbidimétrie, deux techniques adaptables aux automates. Une technique Elisa est moins utilisée. Le résultat des techniques récentes est exprimé en UI.

Valeurs usuelles

La réaction de WR est positive pour des sérums dont le titre est supérieur à 1/64.

Pour le latex, le seuil de positivité est de 1/80.

En Elisa les valeurs seuils généralement admises sont de 20 UI/mL.

En immunonéphélémétrie elles sont de 40UI/mL pour le test au latex, de 30UI/L pour la réaction de Waaler-Rose.

La prévalence du FR dans la population générale augmente avec l'âge ; moins de 2 % avant 30 ans, 24 % après 70 ans.

Clinique

Le FR a été découvert dans la polyarthrite rhumatoïde (Waaler, 1940), d'où son nom.

Dans cette maladie, le FR est produit dans les infiltrats synoviaux et il est le témoin d'une auto-immunisation anti-IgG en réponse à une stimulation d'origine inconnue.
Toutefois la présence du FR dans le sérum n'est ni nécessaire ni suffisante pour porter le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde car sa sensibilité et sa spécificité sont assez faibles, de l'ordre de 75 %.
Dans polyarthrite rhumatoïde le FR n'apparaît généralement pas avant un an d'évolution. Sa présence dès le début de la maladie est de mauvais pronostic. Une fois positive, la réaction de Waaler-Rose ne se négative qu'en cas de rémission franche ; inutile donc de refaire l'examen à intervalles réguliers.
Dans quelques cas (10 à 15 %), du facteur rhumatoïde est trouvé dans le liquide synovial alors qu'il n'y en a pas dans le sérum.
Il n'y a pas de relation entre le titre de l'anticorps et la sévérité de la maladie.

Les facteurs rhumatoïdes ne sont pas spécifiques de la PR. Les FR sont produits par les cellules lymphoplasmocytaires de la rate et des ganglions. Il n'est pas surprenant que l'on puisse trouver un FR > 30 UI/mL en néphélémétrie ou > 1/64 en agglutination, dans les connectivites (lupus, Gougerot-Sjögren, syndrome de Sharp, sclérodermie systémique), certaines maladies infectieuses (mononucléose, grippe, endocardite bactérienne, hépatite C) ou parasitaires (leishmanioses), dans les syndromes lymphoprolifératifs (LLC, lymphomes B, maladie de Waldenström) et les cryoglobulinémies mixtes de type II.

FARR (TEST DE) ☛ ANTICORPS ANTINUCLÉAIRES

FER SÉRIQUE MESURE DE LA CAPACITÉ DE FIXATION DE LA TRANSFERRINE (SIDÉROPHILINE)

Quand les globules rouges sont détruits, les cellules réticulo-endothéliales libèrent le fer de l'hémoglobine et le transmettent à une protéine, la transferrine (ou sidérophiline) qui se charge de le transporter vers les réserves (20 %) ou vers la moelle osseuse (80 %).

La sidérémie correspond au fer lié à la transferrine dans le plasma.

La transferrine n'est normalement saturée qu'au tiers de sa capacité.

Le dosage, dans le même tube, du fer (par colorimétrie adaptée aux automates) et de la transferrine (par méthode immunologique) permet de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST) (ou coefficient de saturation de la sidérophiline CSS). Un coefficient de saturation abaissé suggère une carence martiale, un coefficient élevé une surcharge martiale.

Précautions de prélèvement

2 mL de sang sur tube sec. L'emploi d'aiguilles à usage unique en acier inoxydable rend inutiles les aiguilles en nickel jadis recommandées.

Prélever le matin, moment de la journée où la concentration du fer sérique est la plus élevée. Répéter les dosages car le fer sérique est soumis à des fluctuations d'un jour à l'autre. Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Fer sérique

12 à 24 µmol/L (soit 65 à 135 µg/dL) 15 µmol/L en moyenne.

Limites inférieures de la normale :

– 11 µmol/L chez la femme ;

– 12,5 µmol/L chez l'homme.

Facteurs de conversion :

– *µg/100 mL × 0,179 = µmol/L*

– *µmol/L × 5,6 = µg/100 mL*

Transferrine

Entre 2 et 4 g/L chez l'adulte quel que soit le sexe.

Capacité de fixation

Capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) = Capacité totale de saturation de la sidérophiline (CTSS) : 50 à 70 µmol/L.

Coefficient de saturation de la sidérophiline (ou CSS)

0,30, soit :

– 0,20 à 0,40 chez l'homme ;

– 0,15 à 0,35 chez la femme.

Clinique

HYPERSIDÉRÉMIES

Hémochromatoses

Dans les hémochromatoses primitives, le fer sérique est très élevé (plus de 40 µmol/L) et le coefficient de saturation de la sidérophiline (CSS) est supérieur à 50 %. L'hémochromatose primitive HFE1, forme la plus fréquemment rencontrée en France, est liée au portage homozygote d'une mutation du gène HFE, situé sur le chromosome 6, gène qui code pour une protéine (HFE) impliquée dans l'absorption intestinale du fer. Sa mutation provoque une augmentation inappropriée de celle-ci, d'où une surcharge martiale dans le foie, le cœur, le pancréas, l'hypophyse et les articulations.

La maladie se révèle vers 30 ans chez l'homme, à la ménopause chez la femme. À un stade avancé, elle est reconnue devant une hyperpigmentation cutanée, un gros foie (« cirrhose bronzée »), un diabète sucré et un hypogonadisme hypophysaire. Non traitée elle évolue vers la cirrhose avec son risque d'hépatocarcinome.

La ferritine est très augmentée au-delà de 400 µg/L chez l'homme (N = 30 à 280 µg/L) et de 200 µg/L chez la femme (N = 20 à 120 µg/L). Le degré d'imprégnation hépatique par le fer est estimé par IRM.

La recherche d'une mutation homozygote sur le gène hFE, maintenant réalisée en pratique courante, affirme l'hémochromatose sans aucun autre examen complémentaire. La mutation la plus fréquente (85 % des cas) est la mutation C282Y. Les mutations h63D ou S65C sont moins fréquentes.

Les sujets ayant un allèle C282Y et un allèle h63D ou S65C, dits hétérozygotes composites, développent généralement une surcharge en fer plus modérée.

Hépatites

Au cours des *hépatopathies chroniques* et, singulièrement, des cirrhoses alcooliques, il est fréquent d'observer une surcharge en fer du foie mais les autres organes ne sont pas infiltrés. Le fer sérique est modérément élevé. Le coefficient de saturation est normal (0,30).

Au cours des *hépatites aiguës*, une cytolyse importante (transaminases supérieures à 5 fois la normale), en libérant les réserves en fer du foie, provoque une hypersidérémie surtout lorsque s'y associe un alcoolisme.

Anémies

Dans les dysérythropoïèses par insuffisance de synthèse de la globine – thalassémies – ou de l'hème – anémies sidéroblastiques –, le défaut d'utilisation du fer dans la moelle osseuse entraîne son accumulation dans le sang.

Thalassémies

Les formes observées en France sont le plus souvent des thalassémies mineures, se traduisant par une anémie microcytaire (60-70 fL) hypochrome, hypersidérémique ou par une « pseudo-polyglobulie » microcytaire avec un nombre de globules rouges augmenté (6 à 7 × 10^9/L), une microcytose (65-70 fL), une hémoglobine normale ou peu diminuée (10-12 g/dL).

L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une petite augmentation de l'hémoglobine A2 (5 à 8 %) en cas de ß thalassémie. Elle est normale en cas d'α thalassémie.

Anémies sidéroblastiques

Ces anémies sont dues à une perturbation au sein de l'érythroblaste du cycle du fer qui s'accumule dans les mitochondries. Le fer sérique, insuffisamment utilisé, est élevé. Le coefficient de saturation est augmenté. Le myélogramme montre la présence de 10 à 15 % de sidéroblastes en couronne à tous les stades de la maturation, ce qui traduit l'accumulation de ferritine dans les mitochondries.

Les anémies sidéroblastiques constitutionnelles du sujet jeune sont exceptionnelles. Chez le sujet âgé des deux sexes, les anémies sidéroblastiques idiopathiques ou acquises (ASIA) s'intègrent dans le cadre des anémies réfractaires (*voir p. 205 Hémoglobine*).

Hyposidérémies

L'hyposidérémie, définie par une concentration du fer sérique inférieure à 10 µmol/L (souvent 3 à 4), a deux causes : les carences martiales et les états inflammatoires.

Carences martiales

Les carences en fer sont responsables d'anémies hypochromes (TCMH < 27 pg), microcytaires (VGM < 80 fL), arégénératives ou peu régénératives (réticulocytes < 150 G/L).

Le fer sérique est très bas (< 4 µmol/L) avec une capacité totale de fixation (CTF) augmentée. Le coefficient de saturation (CSS) est donc bas ou effondré < 0,10.
Ces carences sont dues dans plus de 90 % des cas à des hémorragies distillantes occultes ou méconnues (gynécologiques chez la femme, digestives chez l'homme et la femme ménopausée) que toute anémie hypochrome microcytaire doit faire rechercher.
Les carences d'apport, d'absorption (gastrectomies larges), les carences relatives par augmentation des besoins (grossesses répétées, allaitement, prématurité) sont bien plus rares.

Anémies inflammatoires

L'inflammation (rhumatismes inflammatoires, cancers, connectivites, lymphomes, maladies infectieuses chroniques, etc.) s'accompagne d'une mise en réserve du fer dans les macrophages de la moelle, de la rate et du foie de sorte que le fer ne va plus à l'érythropoïèse.
Il en résulte une anémie modérée, normocytaire, arégénérative, normochrome (du moins au début) et un fer sérique abaissé. La capacité totale de fixation est diminuée de sorte que le coefficient de saturation (CSS) reste normal permettant de faire la différence avec une carence martiale. Le diagnostic est confirmé par l'existence de signes biologiques de l'inflammation (*voir p. 233 Inflammation*).
Les anémies régénératives, hémolytiques ou post-hémorragiques, sont souvent responsables d'hyposidérémies transitoires traduisant l'hyperactivité médullaire réactionnelle surconsommatrice de fer qui suit l'hémolyse ou l'hémorragie. Un mécanisme analogue explique les sidéropénies de certaines polyglobulies.

RÉCEPTEUR SOLUBLE DE LA TRANSFERRINE

Le récepteur de la transferrine (R-Tf) est une protéine transmembranaire dimérique, régulant la captation du fer. Il est exprimé à la surface de toutes les cellules (sauf les globules rouges), et surtout présent à la surface des cellules de la lignée érythropoïétique de la moelle osseuse (90 %).

Le nombre de récepteurs exprimés dépend du contenu intracellulaire en fer : accru s'il est bas, diminué s'il est haut.

Le récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf) est un monomère glycoprotéique auquel manque la partie transmembranaire du récepteur et qui circule dans le sang. Sa concentration est proportionnelle au nombre des récepteurs (R-Tf) à la surface des cellules, laquelle dépend du besoin en fer des cellules.

Valeurs usuelles

De 9 à 27 nmol/L.

Clinique

Le récepteur soluble de la transferrine est augmenté lorsque se produit une carence en fer.

Il est diminué en cas de surcharge ferrique.

Son dosage est intéressant chaque fois que les paramètres évaluant les réserves de fer sont difficiles à interpréter car sa concentration n'est pas influencée par l'inflammation ou la cytolyse hépatique qui augmentent la ferritine.

Si, lors d'une anémie, la concentration du récepteur soluble de la transferrine et la ferritine sont normales, il est peu probable que l'anémie résulte d'une carence en fer. Si la concentration du récepteur soluble de la transferrine est élevée, il est probable qu'une carence martiale existe et que si la ferritine est normale, c'est à cause d'une inflammation associée.

Des valeurs réduites de Rs-Tf peuvent être observées en cas de surcharges en fer.

Le dosage des R-Tf peut être utilisé pour contrôler un traitement par l'érythropoïétine.

FERRITINE

La ferritine est la protéine de stockage du fer. Elle abonde dans le foie et les macrophages. Elle ne présente qu'une faible corrélation dans le sérum mais il existe une corrélation entre l'importance des réserves martiales et la concentration de la ferritine sérique. Son dosage permet donc d'évaluer la quantité de fer stocké dans l'organisme.

Précautions de prélèvement

Prélèvement à jeun (les lipides sériques perturbent le dosage). Inutile d'interrompre un éventuel traitement martial préalable.
Éviter toute hémolyse.

Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles s'inscrivent dans des limites larges variables avec les techniques.
- Chez la femme en période d'activité génitale : 20 à 120 µg/L.
- Chez l'homme et chez la femme après la ménopause : 30 à 280 µg/L.
- Chez l'enfant : d'importantes variations interindividuelles rendent délicate l'interprétation de ce dosage avant 10 ans.

Clinique

Hypoferritinémies

Un abaissement de la ferritine au-dessous de 10 µg/L est signe de carence martiale précédant parfois l'hyposidérémie et la microcytose.
Devant une anémie hypochrome, le dosage de la ferritine permet de distinguer les anémies hypochromes par carence martiale (ferritine basse) des anémies inflammatoires (ferritine > 800 µg/L).
Le dosage de la ferritine permet de régler le traitement d'une anémie hypochrome par carence martiale qui doit être poursuivi jusqu'à la normalisation de la ferritine.

Hyperferritinémies

Hyperferritinémies avec coefficient de saturation élevé – Hémochromatose

Une élévation de la ferritine associée à une élévation du coefficient de saturation (CSS) au-delà de 50 % (normale : 30 %) doit faire rechercher une hémochromatose. La présence de la mutation C282Y du gène HFE à l'état homozygote (aujourd'hui recherchée en routine) affirme le diagnostic d'hémochromatose « classique » de type HFE1. Lorsque le coefficient de saturation (CST ou CSS) est inférieur à 45 %, le diagnostic d'hémochromatose génétique peut être exclu et la recherche de mutation est inutile.

Hyperferritinémies avec coefficient de saturation normal ou peu élevé

L'hyperferritinémie avec CSS normal, a trois causes principales : la cytolyse, l'inflammation et la consommation excessive d'alcool.

Alcoolisme

L'alcoolisme provoque d'importantes élévations de la ferritine sérique par induction de sa synthèse. *La ferritine qui peut dépasser* 1 000 µg/L et s'associe dans la moitié des cas à une augmentation du fer sérique diminue lentement (plusieurs semaines) avec le sevrage.

Inflammation

La ferritine est une protéine de l'inflammation qui augmente avec elle.

Au cours de l'inflammation, une hyperferritinémie supérieure à 800 µg/L est habituelle, associée à une diminution du fer sérique avec coefficient de saturation (CSS) normal. L'élévation des autres protéines de l'inflammation (*voir p. 233 Inflammation*) oriente le diagnostic.

L'élévation est très importante au cours de la maladie de Still et le dosage de la ferritine a été proposé comme critère de l'évolutivité de la maladie.

Hépatites et cytolyses

Les hépatocytes étant particulièrement riches en ferritine, celle-ci est libérée dans le sérum en grande quantité en cas de cytolyse hépatique, quelle qu'en soit la cause.

La ferritine est présente dans le cœur, les reins, les muscles et toute myolyse cardiaque ou musculaire l'augmente.

En l'absence des causes précédentes sont recherchées les surcharges hépatiques en fer (facilement confirmées en IRM) non hémochromatosiques.

L'hépatosidérose dysmétabolique est la plus fréquente de ces surcharges. La ferritinémie très élevée (jusqu'à 1 000 µg/L) s'associe à un « syndrome métabolique » : surcharge pondérale, hypertriglycéridémie, intolérance aux glucides. Le plus souvent, les transaminases sont normales et la γGT modérément élevée. La concentration hépatique en fer, évaluée en IRM, est modérément augmentée.

Exceptionnellement il s'agit d'une *mutation de la ferroportine* ou hémochromatose de type IV. Cette affection autosomale dominante associe une hémochromatose et un syndrome cérebelleux. La ferritinémie est très élevée, supérieure à 1 000 µg/L. Le diagnostic génétique est réalisé dans quelques laboratoires spécialisés.

Syndrome hyperferritinémie cataracte héréditaire

Cette maladie, transmise sur le mode autosomique dominant, associe une cataracte nucléaire congénitale et une hyperferritinémie. Elle est due à une mutation dans le gène de la sous-unité L ferritine. Le diagnostic est évoqué devant toute cataracte familiale précoce.

FIBRINOGÈNE

Cette protéine synthétisée par le foie se transforme en fibrine sous l'influence de la thrombine pour former le caillot. Le fibrinogène s'élève dans toutes les inflammations. Il est consommé en cas de fibrinolyse réactionnelle.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur citrate dans la proportion de 1 volume d'anticoagulant pour 9 volumes de sang.

Valeurs usuelles

2 à 4 g/L.

Clinique

HYPERFIBRINÉMIES

L'augmentation du fibrinogène au-delà de 5 g/L (pouvant atteindre 10-12 g/L) s'observe dans toutes les situations où la vitesse de sédimentation (VS) est augmentée puisqu'elle est une des causes principales de cette augmentation : rhumatismes inflammatoires, connectivites, cancers.
Elle n'implique pas un risque accru de thrombose.

HYPOFIBRINÉMIES

La baisse du fibrinogène n'est prise en considération qu'au-dessous de 1,50 g/L. Elle témoigne :
– d'une insuffisance hépatocellulaire ;
– d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ;
– d'une fibrinogénolyse.

Coagulation intravasculaire disséminée

Elle est due une activation subite de l'hémostase provoquant un envahissement massif de la microcirculation par des microthromboses. Il se produit alors une fibrinolyse réactionnelle destinée à contrôler l'hypercoagulation.
La consommation des facteurs de la coagulation entraîne un risque d'hémorragies.

Au début, au stade de CIVD compensée, seule la présence de produits de dégradation de la fibrine et des complexes solubles témoigne du processus. Il n'y a pas d'hémorragies. Un tiers de ces CIVD compensées s'observent en milieu obstétrical.

La CIVD décompensée se traduit par des hémorragies diffuses, des ecchymoses en carte de géographie, souvent des nécroses ischémiques des membres et une oligo-anurie.
En obstétrique elle est fréquente après hématome rétroplacentaire, embolie amniotique, mort fœtale *in utero*. Les septicémies à BGN, les méningococcies, les leucémies aiguës promyélocytaires (LAM3), les cancers de la prostate et du pancréas sont également des causes fréquentes de CIVD ainsi que les interventions chirurgicales importantes, les brûlures étendues, les crushs.

Le fibrinogène est très abaissé, inférieur à 1 g/L (indosable parfois), ce que confirme l'allongement du temps de thrombine. Des complexes solubles (*voir p. 113*) se forment entre les monomères de fibrine et les produits de dégradation de la fibrine (PDF > 10 µg/mL). Les D-dimères sont élevés au-delà de 500 µg/L (*voir p. 137*).
Au cours des CIVD sont consommés des plaquettes, dont le nombre tombe au-dessous de 100 000/µL, les facteurs V (toujours consommé) et VIII et à un moindre degré le facteur II, ce qui entraîne un allongement du TQ. Le facteur VII + X est conservé.

Fibrinogénolyse primitive

Beaucoup plus rare, elle se produit au décours de certaines interventions sur la prostate, l'utérus, la veine porte (anastomoses portocaves), et dans certains cancers de la prostate.
Elle se traduit par des hémorragies importantes et diffuses.
La fibrinolyse entraîne, outre une fibrinopénie importante, un temps de lyse des euglobulines très raccourci (< 1 heure) (*voir p. 390*). Les plaquettes sont normales ; la diminution des facteurs V et VIII reste modérée. Les facteurs II et VII + X sont normaux. Il n'y a pas de complexes solubles. La concentration des D-dimères est normale.

Afibrinogénémie

C'est une maladie congéniale exceptionnelle, de transmission autosomique récessive. Le diagnostic est évoqué dès la naissance devant des hématomes sous-cutanés. Le risque majeur est celui d'hémorragies intracrâniennes.

FIÈVRE TYPHOÏDE (SÉRODIAGNOSTIC DE WIDAL-FÉLIX)

Le sérodiagnostic de Widal-Félix contribue au diagnostic de fièvre typhoïde lorsque les hémocultures et les coprocultures restent négatives. Mais, peu sensible, peu spécifique, donnant une réponse tardive, il est en passe d'être abandonné.

Méthode

Le test consiste à mettre des dilutions du sérum du malade en présence d'antigènes O (antigène somatique) et h (antigène flagellaire) de *Salmonella typhi*, de *Salmonella paratyphi* A, B et C, et à rechercher une agglutination.

Résultats

Une élévation parallèle et franche du taux de deux anticorps O et h supérieure à 1/320 permet le diagnostic de typhoïde ou de paratyphoïde.

Dans les autres cas, il faut tenir compte des caractéristiques de chaque type d'anticorps.

– L'anticorps anti-O apparaît vers le 8e jour, est maximum vers le 12e jour, atteint des taux moyennement élevés (1/800), puis disparaît au milieu du 2e mois. L'antigène O est une mosaïque d'antigènes dont certains se retrouvent dans des salmonelles responsables d'infections digestives non typhoïdiques. Une réponse anti-O isolée ne permet donc pas de faire le diagnostic de typhoïde.

– L'antigène H apparaît plus tardivement, vers le 12e-14e jour, atteint des taux plus élevés (1/1 600-1/3 200) et persiste plusieurs années, voire indéfiniment.

Il permet l'identification de la salmonelle en cause parmi les autres germes du même genre possédant le même antigène O.

Remarques

Le sérodiagnostic de Widal-Félix est peu sensible. Globalement, il est négatif dans un tiers des cas de fièvre typhoïde ou paratyphoïde.

- Un sérodiagnostic anti-O peut être faussement positif en cas de salmonellose non typhique, de yersiniose, rickettsiose, paludisme et lors de certaines connectivites.
- Un sérodiagnostic anti-H peut être faussement positif en cas de vaccination car l'antigène persiste très longtemps après la vaccination et toute infection aiguë, quelle qu'elle soit, typhoïdique ou non, en augmente le titre.

FILARIOSES (SÉRODIAGNOSTIC DES)

Les filarioses sont encore très répandues en Afrique tropicale, en Asie, en Amérique du Sud (filaire de Bancroft et Brugia Malayi), en Afrique de l'Ouest (*Loa Loa*), en Afrique centrale et en Amérique latine (onchocercose). Elles provoquent des lymphangites fébriles et des éléphantiasis (Bancroft), un œdème de Calabar (loase), une cécité des rivières (onchocercose).

Le diagnostic des filarioses reste fondé sur la clinique et sur la recherche des microfilaires dans le sang, la nuit (Bancroft), le jour (loase), ou dans le derme par biopsie exsangue (onchocercose).

Le diagnostic sérologique n'est pas spécifique faute d'antigènes préparés à partir de filaires évoluant chez l'homme. Mais il est utile lorsque la recherche de microfilaires se solde par un échec.

Valeurs usuelles

Un taux de 1/200 est habituellement exigé comme seuil de positivité.

Clinique

Les réactions de fixation du complément et d'hémagglutination donnent des réactions croisées avec d'autres nématodes, notamment les *Ascaris* ou les *Strongyloïdes*, ce qui gêne l'interprétation.

La réaction d'immunofluorescence indirecte est une réaction de groupe ne permettant pas d'affirmer le type de la filariose mais elle est assez sensible.

Pour préciser l'espèce en cause il est possible de s'adresser à l'immuno-électrophorèse, à partir d'antigènes solubles, réaction malheureusement peu sensible qui n'est fortement positive qu'une fois sur deux dans les filarioses lymphatiques, une fois sur quatre dans les onchocercoses.

FOLATES

Les folates sont des vitamines indispensables à l'hématopoïèse. Apportés par l'alimentation (viandes et légumes) ils sont absorbés tout au long de l'intestin grêle puis stockés dans le foie avant d'être libérés dans le sang en fonction des besoins.
Toute carence, défaut d'absorption ou non-utilisation des folates, entraîne une diminution de la synthèse de l'ADN, des globules rouges et une anémie macrocytaire mégaloblastique.

Précautions de prélèvement

Les globules rouges contenant 30 fois plus de folates que le plasma, éviter toute hémolyse qui fausserait le dosage des folates sériques.

Valeurs usuelles

– Folates sériques : 12 à 35 nmol/L (5 à 15 µg/L).
– Folates érythrocytaires : 200 à 300 µg/L (450 à 700 nmol).

Facteurs de conversion :
– *µg × 2,27 = nmol/L*
– *nmol × 0,441 = µg/L*

Vitamine B12 (toujours dosée en même temps) :
– 150 à 400 ng/L.

– *Facteurs de conversion : ng/L × 0,74 = pmol/L*
µmol/L × 1,35 = ng/L

Clinique

La carence en folates provoque une anémie mégaloblastique, normochrome, macrocytaire, arégénérative ; une leuconeutropénie avec granulocytes de grande taille, hypersegmentés et une thrombopénie.
Elle peut être due à :
– une carence d'apport, fréquente chez les sujets âgés, les alcooliques ;

– une malabsorption (maladie cœliaque, maladie de Whipple, etc.) ;
– une surconsommation (grossesses répétées, cancers).

En pratique, la carence spontanée en folates est surtout fréquente au cours de l'alcoolisme chronique, et après des grossesses rapprochées.

Les traitements des leucémies et des tumeurs solides par le méthotrexate à fortes doses, des pneumocystoses par le cotrimoxazole, des toxoplasmoses par l'association pyriméthamine-adiazine provoquent des déficits en folates. Associer systématiquement de l'acide folinique dans toutes ces situations.

Le rein artificiel dialyse les folates de sorte que tous les malades hémodialysés sont carencés.

FOLLICULOSTIMULINE (FSH) ET HORMONE LUTÉINISANTE (LH)

Ces deux hormones polypeptidiques sont sécrétées par l'antéhypophyse sous l'influence du LH-RH hypothalamique. Elles agissent conjointement pour provoquer la stimulation des gonades.
Chez la femme, la FSH assure la maturation folliculaire (comme son nom l'indique) et provoque la sécrétion des œstrogènes par les cellules de la granulosa. La LH déclenche l'ovulation au moment de son pic sécrétoire et maintient la sécrétion d'œstradiol et de progestérone par le corps jaune durant la phase lutéale.
Chez l'homme, la FSH contrôle la spermatogenèse en agissant sur les tubes séminifères. La LH agit sur les cellules de Leydig qui synthétisent la testostérone.

Précautions de prélèvement

En raison de la pulsatilité de la sécrétion de LH il est souhaitable d'effectuer trois prélèvements à un quart d'heure d'intervalle (ou mieux toutes les 15 min pendant six heures) et de « pooler » les résultats. Arrêter tout traitement une semaine auparavant.

Valeurs usuelles

Les valeurs sont exprimées en unités biologiques. Elles sont variables selon la technique utilisée. Se renseigner auprès du laboratoire.
À titre indicatif :

- Chez la femme :
  - Phase folliculaire
    - FSH = 2 à 10 UI/L
    - LH = 0,5 à 5 UI/L
  - Ovulation
    - (× 2 valeur de FSH) FSH = 5 à 20 UI/L
    - (× 6 valeur de LH) LH = 10 à 30 UI/L
  - Ménopause (perte du rétrocontrôle négatif exercé par les œstrogènes)
    - FSH > 20 UI/L
    - LH > 10 UI/L
- Chez l'homme adulte : FSH et LH de 3 à 7 UI/L

Clinique

Chez la femme

Le dosage de FSH plasmatique permet de différentier les insuffisances ovariennes d'origine basse (ou primitives) des insuffisances hypophysaires. C'est l'examen clé du diagnostic des aménorrhées.

Insuffisance gonadotrope (FSH basse)

Des concentrations basses de FSH et LH traduisent une insuffisance hypophysaire ou hypothalamo-hypophysaire.

• Les plus fréquentes sont *des atteintes hypothalamiques ou hypothalamo-hypophysaires fonctionnelles.*

Elles se traduisent par des aménorrhées « psychogènes » survenant souvent après un traumatisme affectif. Certaines s'intègrent dans le cadre des troubles du comportement alimentaire (TCA) dont la forme la plus achevée est l'anorexie mentale. La pratique intensive du sport peut également en être la cause.

S'en rapprochent les aménorrhées après prise de pilule ou corticothérapie prolongée.

Les concentrations de gonadotrophines et d'estradiol sont faibles.

Le test aux progestatifs qui permet d'évaluer le degré de persistance de l'activité ovarienne (*voir p. 146 Estradiol*) est généralement négatif. Le test au clomifène mesure la profondeur de l'atteinte hypothalamique.

• *Les déficits gonadotropes hypophysaires* sont plus rares que les atteintes hypothalamiques.fonctionnelles.

– *Le syndrome de Sheehan* réalise, dans sa forme complète, une insuffisance hypophysaire globale par nécrose ischémique du lobe antérieur, secondaire à un accouchement hémorragique. Il se traduit par une absence de montée laiteuse, et de retour de couches L'ACTH est basse associée à un cortisol plasmatique effondré, la TSH est basse, la prolactine effondrée. Des formes frustres sont plus souvent rencontrées qui se traduisent par une aménorrhée secondaire associée à des déficits endocriniens discrets.

– *Les tumeurs de l'hypophyse* et/ou de l'hypothalamus (10 % de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes) entraînent une insuffisance hypophysaire par compression ou destruction des cellules hypophysaires et doivent être recherchées par IRM. Les tumeurs en cause sont des adénomes hypophysaires, des crâniopharyngiomes (tumeur embryonnaire), parfois des infundibulo-hypophysites ou des sarcoïdoses.

• *Les hyperprolactinémies* inhibent la sécrétion de gonatrophines, et devant une aménorrhée secondaire, il est de règle de rechercher un adénome à prolactine.
Le diagnostic d'adénome à prolactine est porté sur l'élévation de la prolactine dans le sang au-dessus de 150 µg/L (*voir p. 342*) et sur l'absence de réponse à la stimulation par la TRH (*voir p. 407*).
Une hyperprolactinémie peut être médicamenteuse ; les phénothiazines, les imipraminiques, les butyrophénones, les inhibiteurs calciques sont en cause.

• *Les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux* sont exceptionnels : syndrome de Laurence-Moon-Bild, de de Morsier Kallmann.

Insuffisance ovarienne primitive (FSH élevée ou normale)

Des gonadotrophines élevées (avec FSH élevée supérieure à 15 UI/L, LH élevée ou normale) indiquent une insuffisance ovarienne d'origine basse.

• Il peut s'agir d'une *insuffisance ovarienne congénitale* liée à une dysgénésie gonadique dont la plus connue est le syndrome de Turner associant une aménorrhée primaire, une absence de caractères sexuels secondaires et des anomalies somatiques (petite taille, cou palmé, etc.). Il est dû à une délétion sur le chromosome X se traduisant par un caryotype X0 ou par un mosaïcisme dont la forme la plus commune est 45, X0/46, XX.

• Le plus souvent *l'insuffisance ovarienne est acquise* (l'aménorrhée est secondaire) : ménopause, castration chirurgicale, chimiothérapique ou radiothérapique, ménopause précoce (avant 45 ans) souvent familiale ou résultant d'une ovarite lymphoplasmocytaire auto-immune. Chez la femme ménopausée, la FSH est toujours élevée ; la concentration de LH est variable mais généralement élevée.
Une concentration de FSH normale avec LH élevée (rapport LH/FSH > 2) évoque une *maladie des ovaires polykystiques* (Stein-Leventhal), au cours de laquelle il existe une ovulation rare et une LH de base élevée.
Le syndrome des ovaires polykystiques est le dysfonctionnement ovarien le plus fréquent. Dans les formes évoluées, l'aménorrhée ou la spaniomenorrhée s'associent à de l'acné, un hirsutisme, une obésité. L'anovulation est cause de stérilité. L'échographie montre deux gros ovaires microkystiques. Les androgènes sont augmentés : la Δ4- androstènedione plasmatique est multipliée par 2 ou 3 avec élévation parallèle de la testostérone. La concentration plasmatique d'E2 est normale en phase folliculaire, mais ne varie pas au cours du cycle.
L'injection de GnRH (LH-RH) fait exploser les valeurs de LH tandis que la FSH répond peu restant normale ou basse.

CHEZ L'HOMME

Hypogonadismes hypogonadotrophiques (FSH diminuée)

L'abaissement des gonadotrophines traduit le caractère hypogonadotrophique d'un hypogonadisme. Celui-ci se révèle à l'adolescence, par un impubérisme avec testicules de petite taille, absence de pilosité axillo-pubienne, retard de maturation osseuse. Le diagnostic repose sur une concentration de testostérone abaissée, < 1 µg/L, et des concentrations de FSH et de LH basses ou normales en dépit de la baisse de la testostérone.

Il peut s'agir d'un syndrome de Kallmann-de Morsier où l'hypogonadisme s'associe à une anosmie avec atrophie des bulbes olfactifs, d'un hypogonadisme lié à une obésité avec mutation du gène de la leptine ou, plus souvent, d'un hypogonadisme hypogonadotrophique idiopathique.

Hypogonadismes primaires (FSH élevée)

L'élévation des gonadotrophines (qui souvent porte davantage sur la FSH que sur la LH) confirme le caractère primaire d'un hypogonadisme.

Certains sont organiques, congénitaux : anorchidie, syndrome de Klinefelter (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille, caryotype XXY) ou acquis, toxiques, traumatiques, secondaires à des torsions du testicule ou à une orchite bilatérale.

D'autres sont fonctionnels : hémodialysés, insuffisance rénale ou hépatique.

Infertilité masculine

La FSH concourt au pronostic des oligozoospermies qui sont d'autant plus graves que la FSH est basse.

En cas de procréation médicalement assistée le dosage de la FSH est utilisé pour déterminer le potentiel de vitalité gonadique et celui de la LH pour dater le pic ovulatoire.

Voir aussi p. 255 LH-RH (épreuve à la.)

FREINAGE À LA DEXAMÉTHASONE

Le diagnostic de syndrome de Cushing repose sur l'existence d'une cortisolémie élevée sans variations nycthémérales et surtout non freinable.

Pour mettre en évidence ce caractère il est fait appel à la dexaméthasone (*Dectancyl*), freinateur puissant de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui n'est pas « reconnu » par les dosages du cortisol.

Le freinage minute

Il consiste à donner 1 mg de *Dectancyl* à minuit et à doser la cortisolémie à 8 heures le lendemain matin. En principe elle doit être inférieure à 50 µg (135 nmol)/L mais un seuil plus bas rend le test plus sensible et certains auteurs préfèrent retenir 100 nmol (36 µg)/L voire 50 nmol (18 µg)/L.

Ce test rapide et simple permet, s'il est négatif, de confirmer l'hypothèse d'un d'hypercorticisme métabolique. Positif, il invite à poursuivre les explorations.

Le freinage faible (standard)

Il consiste à administrer 2 mg de *Dectancyl* répartis dans la journée, pendant deux jours de suite, et à mesurer le cortisol libre dans les urines de 24 heures, le cortisol dans le plasma le matin, avant et après dexaméthasone. Le FLU doit être < 20 µg/24 heures, la cortisolémie < 50 µg/L.

L'absence de freinage permet d'affirmer un syndrome de Cushing.

Une fois établi le diagnostic de syndrome de Cushing, il reste à en déterminer la cause :

– hypercortisolisme primaire dû à une tumeur corticosurrénalienne autonome, ACTH-indépendante ;

– hypercortisolisme secondaire par hypersécrétion d'ACTH d'origine hypophysaire (maladie de Cushing) ou dû à une tumeur ectopique sécrétant de l'ACTH.

Le freinage fort

Il concourt à ce diagnostic étiologique.

Il consiste à compléter le freinage standard par la prise de 8 mg de *Dectancyl* pendant trois jours supplémentaires. Les résultats sont jugés de la même façon que pour le freinage faible. Le freinage fort permet de différencier la maladie de Cushing où la sécrétion de cortisol est freinable, des tumeurs surrénalienne autonomes et des tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH toutes deux non freinables, ACTH-indépendantes.

FROTTIS UTÉRIN (CERVICO-VAGINAL)

Le cancer du col utérin peut être prévenu par le traitement des dysplasies précancéreuses identifiables par le recueil et l'étude des cellules exfoliées à leur surface.

Précautions de prélèvement

Une abstinence sexuelle durant les 48 heures précédant le prélèvement est recommandée.

Les prélèvements sont faits au début de l'examen gynécologique après mise en place d'un spéculum non lubrifié sans toucher préalable. On utilise une spatule d'Ayre pour l'exocol, une brosse (cyto-brush), ou un écouvillon de coton humecté de sérum physiologique pour l'endocol.

Trois prélèvements au moins : l'un de l'exocol, l'autre du cul-de-sac vaginal postérieur, le troisième de l'endocol.

Les étalements réalisés en couche uniforme, sans aller-retour, sont immédiatement fixés par pulvérisation d'un aérosol fixateur ou d'une laque pour cheveux.

Des lames doivent porter sur le côté dépoli le nom de la patiente et le site du prélèvement (« C » pour exocol « E » pour endocol).

Une technique en milieu liquide plus simple, plus sûre (aussi plus onéreuse) est de plus en plus adoptée (notamment aux États-Unis).

Elle consiste à immerger le prélèvement dans un milieu liquide de conservation de façon à obtenir une suspension de cellules, à partir de laquelle sera réalisée, au laboratoire, une préparation cellulaire monocouche sur lamelle. Les cellules sont mieux visualisées, n'étant pas cachées par d'autres comme cela se produit parfois en cas de frottis trop épais.

Ces lamelles sont lues plus rapidement et permettent la détection de l'ADN du virus oncogène HPV.

Résultats

Les anomalies doivent être classées selon la terminologie consensuelle du système de Bethesda actualisé en 2001 (Anaes). La classification de Papanicolaou est obsolète.

Dans le « système de Bethesda », la qualité du prélèvement est d'abord appréciée, distinguant les frottis susceptibles d'être interprétés et les frottis inexploitables. Défectueux.

Les frottis sont classés en :

– frottis normaux ainsi décrits : « absence de lésion malpighienne intraépithéliale ou de signe de malignité » (*Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy* ou NIL/M) ;

– et en frottis anormaux avec « présence d'anomalies des cellules malpighiennes » (*Atypical Squamous Cells* ou ASC) ou « d'anomalies des cellules glandulaires » (*Atypical Glandulars Cells* ou AGC)*.

Les anomalies des cellules malpighiennes sont classées en :

– atypies de signification indéterminée ;

– atypies malpighiennes intra-épithéliales de bas grade regroupant koïlocytes et dysplasies légères CIN1 ;

– atypies malpighiennes intra-épithéliales de haut grade correspondant à des lésions autrefois dénommées CIN2 (dysplasies moyennes) ou CIN3 (dysplasies sévères) ;

– carcinome épidermoïde.

Détection des *Papillomavirus* (HPV)

Les *Papillomavirus* infectent les cellules épithéliales de la muqueuse génitale et de la peau. Ils sont la cause de banales verrues et sont impliqués dans la genèse des cancers du col utérin. Un cancer du col ne peut en effet se développer qu'en présence d'HPV.

L'infection à HPV est très fréquente chez la femme jeune (25 % des femmes de 20 ans) mais elle disparaît après 30-35 ans car les défenses immunitaires éliminent HPV dans 90 % des cas en moins de 2 ans. Seules 10 % des femmes présentent une infection persistante après 30-35 ans. Elles sont exposées au cancer du col utérin.

Il est possible de détecter l'ADN des virus HPV par PCR ou capture d'hybrides (*Hybride capture 2*) sur les cellules recueillies en phase liquide.

Sur les frottis, la présence de « koïlocytes » est un bon témoin d'une infection persistante à *Papillomavirus*.

Fréquence des examens

Il n'existe pas de consensus sur la fréquence souhaitable des frottis.

L'Anaes suggère de proposer un frottis à toutes les femmes âgées de 20 à 65 ans ayant ou ayant eu une activité sexuelle, puis tous les trois ans, après deux premiers frottis normaux réalisés à un an d'intervalle (2002).

---

* les cellules glandulaires proviennent de l'endocol.

GAMMAGLOBULINES ☛ ÉLECTROPHORÈSE DES PROTÉINES SANGUINES

GAMMA-GLUTAMYL-TRANSPEPTIDASE (GAMMA-GT)

Cette enzyme présente surtout dans le rein et le foie catalyse la première étape de la dégradation du glutathion.

Son rôle physiologique est encore mal compris.

L'alcool en stimule la synthèse. C'est pourquoi son dosage est utilisé pour détecter l'alcoolisme.

L'enzyme présente dans le plasma semble être principalement d'origine hépatique car, si son augmentation est fréquente dans les affections hépatobiliaires, elle ne s'observe pas dans les maladies du rein alors qu'elle est très présente dans cet organe.

Valeurs usuelles

Varient avec les techniques de dosage. Se renseigner auprès du laboratoire.

Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique : inférieures à 35 U/L.

Clinique

Affections hépatobiliaires

La gamma-GT est élevée au cours des maladies du foie cholestatiques.

Elle est très élevée (> 10 × les valeurs normales) dans les obstructions biliaires extra-hépatiques, élevée dans les carcinomes hépatocellulaires et les métastases hépatiques.

Elle est modérément élevée (< 10 × les valeurs normales) dans l'hépatite virale, la cirrhose hépatique.

Alcoolisme

L'augmentation de la gamma-GT (au-delà de 2 × N) est un bon signe d'alcoolisme, non pas aigu mais chronique (plus de trois semaines) dépistant près de 70 % des buveurs excessifs (plus de 80 g d'alcool par jour). En cas de sevrage, la gamma-GT doit diminuer de 50 % en trois semaines ce qui correspond à la demi-vie de l'enzyme.

Médicaments

Certains médicaments inducteurs enzymatiques (antidépresseurs, barbituriques, hydantoïnes, rifampicine, etc.) augmentent la gamma-GT (entre 2 × N et 5 × N).
Une telle augmentation n'oblige pas à arrêter le médicament à condition qu'elle soit stable, et qu'elle ne dépasse pas cinq fois la normale.

Remarques

Une augmentation de la gamma-GT peut s'observer au cours des pancréatites, des cancers du pancréas, après infarctus du myocarde, crise d'épilepsie, dans certaines tumeurs cérébrales, au cours de l'hyperthyroïdie.

Chez 10 % environ des sujets normaux la gamma-GT est élevée, à 2 ou 3 fois la normale, sans que l'on en sache la raison.

GAZ DU SANG ARTÉRIEL

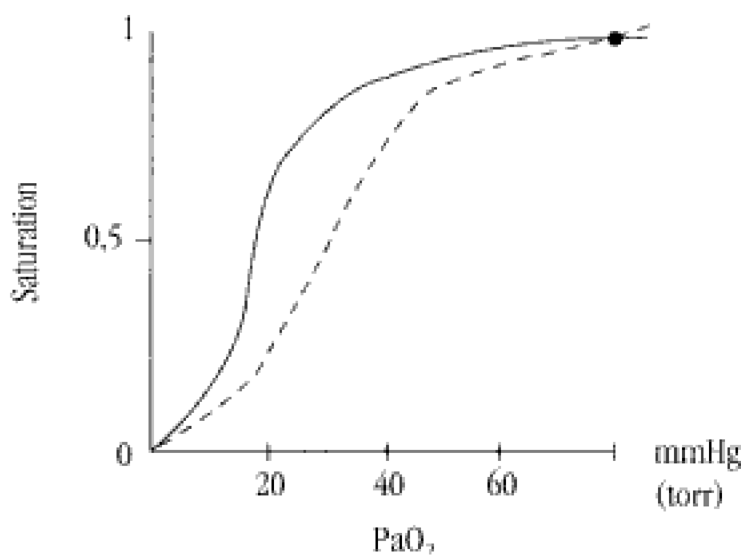
La mesure des gaz du sang est indispensable pour apprécier le degré d'une insuffisance respiratoire aiguë.

Dans le sang, l'oxygène (O_2) existe sous deux formes : dissoute (quantitativement négligeable), et combinée à l'hémoglobine. Cette dernière est dosée par la mesure de la saturation du sang en oxygène qui évalue le pourcentage d'oxygène transporté par l'hémoglobine par rapport à la quantité totale d'oxygène que l'hémoglobine pourrait transporter (SaO_2).

Le gaz carbonique (CO_2) existe également sous deux formes : sous forme dissoute (environ 5 % du CO_2 total artériel) qui augmente linéairement avec la pression du gaz carbonique dans le sang ($PaCO_2$), et sous forme de bicarbonates générés par les globules rouges sous l'influence de l'anhydrase carbonique à partir du CO_2 tissulaire.

La pression artérielle d'un gaz dans le sang artériel (PaO_2 pour l'oxygène et $PaCO_2$ pour le gaz carbonique) est la pression exercée par le gaz à l'état dissous, c'est-à-dire dans l'état où il franchit la barrière alvéolocapillaire.

La pression artérielle de l'oxygène conditionne la quantité de gaz transporté sous forme combinée. Mais la relation entre la PaO_2 et la saturation en O_2 (SaO_2) n'est pas linéaire. C'est une courbe sigmoïde dite courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, qui se déplace vers la droite quand le pH, la température, la PaO_2 augmentent (ligne pointillée).



Les pressions partielles sont exprimées en Torr (1 Torr = 1 mmHg) ou en kPa (1 kPa = 7,5 Torr), la saturation artérielle en oxygène en pourcentage.

$PaCO_2$, CO_2 total et pH plasmatiques sont liés par l'équation de Henderson-Hasselbalch :

$pH = 6,10 + \log (CO_3H^-)/0,03\ PaCO_2$

Voir Bicarbonates, p. 65.

Dosage des gaz du sang artériel

Les appareils modernes à électrodes spécifiques déterminent en quelques minutes : pH, $PaCO_2$ et PaO_2. Les bicarbonates ne sont pas dosés mais calculés par l'appareil, à partir du pH et de la $PaCO_2$. La saturation en oxygène (SaO_2) peut être mesurée ou calculée à partir de la concentration en hémoglobine dosée dans l'appareil.

Le sang est prélevé par ponction fémorale ou radiale, à l'abri de l'air, dans une seringue spéciale héparinée, et bouchée dont le piston remonte spontanément sous l'influence de la pression artérielle. 3 mL de sang sont suffisants. À la ponction artérielle souvent redoutée des patients, on tend à préférer aujourd'hui soit un prélèvement capillaire à l'oreille après vasodilatation cutanée, soit une ponction à l'aiguille ultrafine pour micro-méthode (100 µL suffisent).

Le dosage doit être fait dans les dix minutes qui suivent le prélèvement. Une correction des valeurs obtenues est effectuée en cas de fièvre. Elle est calculée par l'appareil.

Valeurs usuelles

- PaO_2 90 torrs (12 kPa)
- $PaCO_2$ de 38 à 42 torrs (5 à 5,6 kPa)
- SaO_2 0,95 à 0,98 (95 à 98 %)
- pH 7,38 à 7,42

Facteurs de conversion :

- *torr × 0,133 = kPa*
- *kPa × 7,502 = torr*

La PaO2 baisse avec l'âge. En tenir compte pour interpréter les résultats chez le sujet âgé, en sachant toutefois qu'elle ne s'abaisse pas au-dessous de 75 torrs après 80 ans.

Clinique

Dans le cadre des insuffisances respiratoires aiguës doivent être distinguées les hypoxémies avec ou sans hypercapnie.

Hypoxémies sans hypercapnie

La somme $PaO_2 + PaCO_2$ est inférieure à 130 torrs.

Les hypoxémies avec normo ou hypocapnie sont dues à :

- un effet espace mort : défaut de perfusion d'un territoire pulmonaire normalement ventilé (embolie pulmonaire) ;
- un effet shunt : persistance de la vascularisation dans un territoire pulmonaire non ventilé ;
- une gêne à la diffusion de l'oxygène à travers la membrane alvéolocapillaire (bloc alvéolo-capillaire).

Dans ces cas, se produit une hypoxémie qui déclenche une hyperventilation réflexe tendant à éliminer le CO_2 très diffusible. On observe alors une hypocapnie et une alcalose gazeuse par hyperventilation alvéolaire (sauf en cas de choc où l'acidose métabolique peut la remplacer).

Hypoxémies avec hypercapnie

La somme $PaO_2 + PaCO_2$ est comprise entre 130 et 150 torrs.

Tout le CO_2 produit par l'organisme étant éliminé exclusivement par les poumons, une hypercapnie traduit toujours une hypoventilation alvéolaire (le volume pulmonaire disponible pour la respiration est trop réduit pour permettre correctement l'élimination du CO_2).

Ces hypoxémies avec hypercapnie s'observent en cas :

- de dépression du centre respiratoire (intoxications aiguës, traumatismes crâniens, encéphalites, etc.) ou de paralysie des muscles respiratoires ;
- de trouble ventilatoire obstructif (bronchite chronique, avec ou sans emphysème centrolobulaire, état de mal asthmatique) ou d'atteintes alvéolaires (broncho-pneumonies, œdème pulmonaire cardiogénique).

L'hypercapnie entraîne une narcose hypercapnique : lenteur d'idéation, somnolence, sueurs froides, sensation d'angoisse.

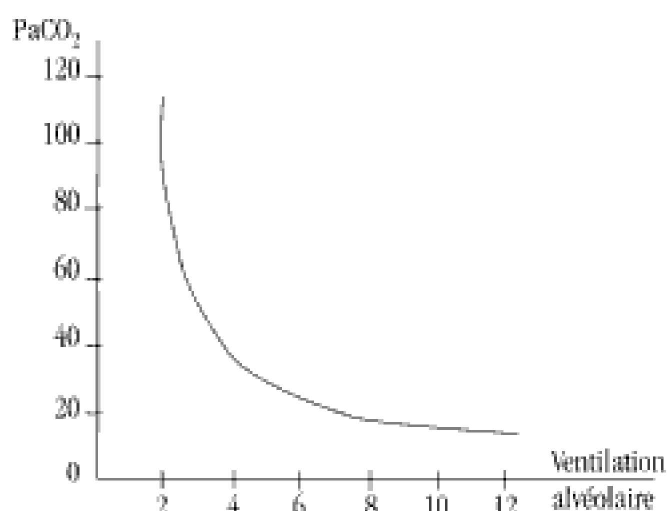
Elle s'accompagne d'une acidose gazeuse (définie par une baisse du pH, < 7,38 et une élévation de la $PaCO_2$, > 45 mmHg), plus ou moins compensée au bout de 48 heures par une augmentation du taux des bicarbonates plasmatiques, modeste dans l'acidose respiratoire aiguë (au plus 1 mmol/L pour chaque élévation de 10 mmHg de la $PaCO_2$), plus marquée dans l'acidose respiratoire chronique.

Intérêt pour le pronostic

L'hypoxémie est sévère lorsqu'elle est inférieure à 60 torrs (8 kPa) avec une saturation (calculée) inférieure à 90 % ; elle est de pronostic grave au-dessous de 40 torrs avec une saturation de 75 %.

En cas de bronchopneumopathie chronique obstructive, l'hypercapnie est considérée comme majeure à partir de 65 torrs.

Chez un patient dont les poumons étaient antérieurement sains ou chez lequel la dyspnée est récente et paroxystique (asthme), l'absence d'hypocapnie associée à une hypoxémie marquée témoigne de l'épuisement du sujet ; c'est un signe de gravité.



Noter que les valeurs élevées de $PaCO_2$ sont plus significatives que des élévations modérées car le lien entre la ventilation alvéolaire et la $PaCO_2$ n'est pas linéaire.

Attention

Un prélèvement veineux donnerait les résultats suivants :

- PvO_2 40 torrs (5,3 kPa)
- $PvCO_2$ 45 torrs (6 kPa)
- SvO_2 0,75 (75 %)
- pH 7,35

Discuter un prélèvement veineux chaque fois que PaO_2 + $PaCO_2$ est donnée inférieure à 80 torrs avant de porter un pronostic désespéré !

GH (HORMONE DE CROISSANCE/SOMATOTROPINE)

Principal acteur de la croissance chez l'enfant par l'intermédiaire de facteurs de sulfatation (somatomédines), la GH ou hGH (*human Growth Hormone*) ou somatotropine conserve au-delà de la puberté de nombreux effets métaboliques. Sa sécrétion par les cellules somatotropes de l'antéhypophyse est sous la dépendance d'un GH-RH hypothalamique. Elle est augmentée par l'hypoglycémie, la perfusion d'arginine ou d'ornithine et pendant le sommeil. Elle est freinée par l'hyperglycémie. Ces notions sont mises à profit dans le diagnostic des retards de croissance et de l'acromégalie.

Précautions de prélèvement

Après prélèvement de sang sur EDTA, dosage si possible au laboratoire (congélation immédiate).

La sécrétion de GH est pulsatile et très faible pendant la journée. Elle est surtout marquée après l'endormissement, une heure après le sommeil profond. Aussi ce sont surtout des épreuves de stimulations qui sont utilisées.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire.

– Chez l'adulte : 5 ± 2 ng/mL.

– Chez l'enfant : < 10 ng/mL à 8 h, à jeun.

Clinique

Acromégalie

Au cours de l'acromégalie, la GH est souvent très élevée, supérieure à 15 ng/mL pouvant atteindre 200 et même 300 ng/mL mais elle peut aussi être apparemment normale. Son rythme nycthéméral disparaît et elle n'augmente plus au début du sommeil.

Surtout la sécrétion de GH est anarchique :

– elle n'est pas freinée par l'hyperglycémie provoquée par voie orale prolongée jusqu'à la 6e h, qui chez le sujet normal abaisse la GH à moins de 1 ng/mL ;

– elle est paradoxalement augmentée par la TRH (injection IV lente de 250 µg, une ampoule, de protiréline) ; une augmentation de la GH sous TRH de plus de 10 µg ou supérieure à 50 % des valeurs de base (alors que normalement la TRH ne stimule pas la sécrétion de GH) est en faveur du diagnostic d'acromégalie ;
– elle est diminuée 8 fois sur 10 par la L-dopa au lieu d'être augmentée.

Remarque

L'action de la GH sur la croissance s'exerce par l'intermédiaire de facteurs de croissance synthétisés par le foie les somatomédines ou IGF (*Insulinlike Growth Factors*). La demi-vie de l'IGF I (somatomédine C) est plus longue que celle de la GH et son dosage plus fiable que le dosage de la GH de base.

Nanisme hypophysaire

Chez l'enfant le déficit congénital primitif total ou partiel en GH est la cause d'un nanisme hypophysaire, c'est-à-dire harmonieux (avec toutefois des extrémités petites).

Des épreuves de stimulation sont indispensables au diagnostic. Cette stimulation peut se faire, en service spécialisé, par l'hypoglycémie, l'ornithine ou par le facteur hypothalamique de stimulation de l'hormone de croissance (GRF : *Growth Releasing Factor*).

Quel que soit le stimulus utilisé, une réponse < 10 ng/mL permet d'incriminer un déficit en somathormone.

GLUCAGON (ÉPREUVE AU)

Ce test a pour objet d'évaluer l'insulinosécrétion et la glycogénolyse.

Methode

Injection intraveineuse lente de 1 mg de glucagon. Dosages de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide C, aux temps 0, 3, 6, 10, 15 et 30 min (et éventuellement au-delà).
Nécessité d'une surveillance tensionnelle attentive (risque majeur en cas de phéochromocytome).

Résultats

L'injection de glucagon entraîne une hyperinsulinosécrétion immédiate et une hyperglycémie plus tardive due à une glycogénolyse.
L'insuline augmente dès la troisième minute pouvant atteindre 150 mU/L, le peptide C dès la sixième minute pouvant atteindre 7 µg/L.
La glycémie s'élève de plus de 50 % en 15 à 30 min.

Clinique

L'épreuve a longtemps été utilisée pour le diagnostic des insulinomes, le caractère excessif de la sécrétion insulinique étant signe d'une tumeur bêta-langerhansienne (nésidioblastome ou insulinome).
Elle avait l'avantage d'être moins dangereuse que l'épreuve au tolbutamide. Mais elle est moins utilisée aujourd'hui.
Elle est encore utilisée pour apprécier les réserves en insuline du pancréas endocrine ou la capacité de glycogénolyse hépatique en cas de suspicion de glycogénose.

> **Remarque**
> Une variante de l'épreuve a été proposée pour dépister les phéochromocytomes. Dans ce cas une élévation importante des catécholamines plasmatiques, supérieure à 200 ng/L, se produit dans les 3 min suivant l'injection de glucagon, associée à une élévation tensionnelle importante (épreuve à n'utiliser qu'avec une extrême prudence).

GLUCOSE-6-PHOSPHATE DÉSHYDROGÉNASE ÉRYTHROCYTAIRE (G6PD)

La G6PD catalyse la première étape de la voie des pentoses, génératrice de NADPH qui protège la cellule contre les agents oxydants. Le déficit en cette enzyme est responsable de la plus répandue des enzymopathies érythrocytaires, le favisme, qui touche les peuples noirs, les populations du pourtour méditerranéen et du Sud-Est asiatique.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement (5 mL de sang sur anticoagulant) doit être effectué à distance d'une transfusion et à distance d'une crise hémolytique qui, en majorant le taux des réticulocytes riches en enzymes, augmente transitoirement les résultats.

Valeurs usuelles

Les résultats sont exprimés en unités internationales (mol de substrat métabolisé par min) par g d'hémoglobine. Les valeurs diffèrent selon les méthodes utilisées. Se renseigner auprès du laboratoire.

Selon la méthode recommandée par le Comité international pour la standardisation en hématologie (CISH), à 37 °C : 10 à14UI/g, chez l'adulte (valeurs plus fortes chez le nouveau-né).

Clinique

Le déficit en G6PD se traduit par des crises d'hémolyse aiguës déclenchées :

– par les médicaments oxydants comme les antipaludéens (la maladie a été décrite pour la première fois lors de l'étude des effets secondaires de la primaquine), les sulfamides, les quinolones, l'acide acétylsalicylique, la phénacétine, la noramidopyrine, l'acide ascorbique ;

– par l'ingestion de fèves (favisme du pourtour méditerranéen) ;

– ou encore par des infections, virales le plus souvent…

Le frottis sanguin montre la présence dans les hématies de « corps de Heinz » constitués d'hémoglobine et de protéines membranaires oxydées.

Les troubles n'apparaissent que chez les sujets dont l'activité enzymatique est inférieure au quart de l'activité normale.
La transmission génétique du déficit est liée au sexe, car c'est sur le chromosome X que se trouve le gène de la synthèse de la G6PD. Elle se fait par les femmes.
Seuls les hommes (hémizygotes) et les rares femmes homozygotes XX sont symptomatiques.

GLUCOSE SANGUIN (GLYCÉMIE)

Chez le sujet normal, la glycémie est maintenue stable, autour de 5,5 mmol/L (à jeun), par un système neuro-humoral complexe où le couple insuline-glucagon joue un rôle important. L'hyperglycémie permanente caractérise le diabète sucré.
Lorsqu'elle excède le seuil rénal du glucose (10 mmol/L), elle s'accompagne d'une glycosurie.

Précautions de prélèvement

Il n'est pas nécessaire de disposer de beaucoup de sang. Chez le nourrisson ou chez l'adulte soumis à des prélèvements itératifs, un tube capillaire hépariné suffit. Le sang doit être recueilli sur anticoagulant (citrate, EDTA ou héparine).
Si le dosage ne peut être fait dans l'heure qui suit le prélèvement, il faut y ajouter du fluorure de sodium antiglycolytique, car sans cette précaution, les globules rouges qui contiennent toutes les enzymes de la glycolyse consomment le glucose du plasma et l'abaissent.
La glycémie peut être dosée aussi bien sur sang total que sur plasma. La concentration plasmatique est supérieure à celle du sang total (car les globules rouges contiennent peu de glucose), celle du sang capillaire est supérieure à celle du sang veineux.

Valeurs usuelles

Le glucose est aujourd'hui dosé par une méthode enzymatique, adaptée à l'auto-analyseur.
La plupart des laboratoires dosent la glycémie du plasma (non influencée par les variations de l'hématocrite) avec
Glycémie à jeun dosée sur plasma veineux : 3,9 à 5,4 mmol/L (0,70 g à 0,95 g/L).
La glycémie à jeun ne s'élève pas avec l'âge (au plus de 0,1 mmol par décennie après 50 ans).
La glycémie est également dosée 2 h après le début d'un repas. Cette pratique remplace la vieille épreuve d'hyperglycémie provoquée.
La glycémie postprandiale est normalement inférieure à 1,40 g/L, soit 7,8 mmol/L. Elle augmente, après 50 ans, de 0,55 mmol (0,10 g) par décennie.
Chez la femme enceinte, la glycémie à jeun est plus basse : inférieure à 5 mmol. La glycémie postprandiale doit rester inférieure à 6,7 mmol/L (1,20 g/L).
En résumé :

Glycémie plasmatique à jeun : 3,9 à 5,4 mmol/L Glycémie post prandiale (adulte) : < 7,8 mmol/L Glycémie post prandiale (femme enceinte) : < 6,7 mmol/L

Facteurs de conversion :

– *g × 5,56 = mmol*

– *mmol × 0,18 = g*

Diabète sucré

L'hyperglycémie est le signe fondamental du diabète sucré.

Le diabète symptomatique se révèle par les signes cardinaux que sont la polydipsie, la polyurie, la glycosurie. La glycémie est supérieure à 2 g/L (11 mmol/L).

On distingue les diabètes sucrés insulinodépendants ou de type 1 (15 % des cas de diabète environ) et les diabètes non insulinodépendants de type 2 (85 % des cas environ), selon que l'hyperglycémie s'associe ou non à une cétose et à un amaigrissement.

En l'absence de signe clinique, un diabète doit être recherché chez les personnes de plus de 45 ans présentant au moins l'un des facteurs de risque retenus par l'Anaes (2003).

– excès pondéral supérieur à 28 kg/m^2 ;

– hypertension artérielle traitée ;

– cholestérol HDL ≤ 0,35 g/L (0,9 mmol/L) ou triglycérides ≥ 2 g/L (2,3 mmol/L) ;

– antécédent de diabète induit temporaire ou de diabète gestationnel, ou enfant de poids de naissance ≥ 4 kg.

Le diagnostic de diabète se fonde sur les critères de l'OMS publiés en juillet 1998 définissant le diabète sucré par une glycémie à jeun ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L), constatée à deux reprises.

Ce critère simple d'une glycémie à jeun ≥ à 7 mmol/L (1,26 g/L) permet à la fois de diagnostiquer facilement le diabète sucré sans recourir à une hyperglycémie provoquée et, en reconnaissant le diabète tôt dans son évolution naturelle, de dépister précocement ses complications.

Critères diagnostiques du diabète sucré

– Symptômes cliniques de diabète (polyurie, polydipsie, perte de poids inexpliquée) associée à une glycémie casuelle (à tout moment de la journée y compris en postprandial) > 2 g/L (11,1 mmol/L).

– Glycémie à jeun (huit heures de jeûne au moins) ≥ 1, 26 g/L (7 mmol/L) à deux examens.

L'épreuve d'HGPO n'est pas recommandée en routine.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée ne doit pas être utilisé pour porter le diagnostic de diabète.

Hypoglycémie

Chez l'adulte, l'hypoglycémie est définie par une glycémie inférieure à 0,50 g/L (2,75 mmol/L) à jeun, ou lors d'un malaise.

Elle se manifeste par des signes variés, parfois trompeurs :
– céphalées, troubles de la concentration, de la parole, pseudo-ébriété ;
– diplopie, paresthésies faciales ;
– coma hypoglycémique brutal et convulsivant.

L'hypoglycémie est parfois secondaire à :
– une gastrectomie ;
– une insuffisance surrénale ou hypophysaire ;
– une tumeur mésenchymateuse thoracique ou abdominale ;
– des métastases hépatiques multiples.

Parmi les hypoglycémies primitives, les hypoglycémies « post-stimulatives » (ou « fonctionnelles » ou « réactives post-prandiales ») sont les plus fréquentes. Bénignes, elles surviennent à peu de distance d'un repas, sont rarement inférieures à 2,20 mmol/L et se manifestent par des signes mineurs neurovégétatifs, exceptionnellement par des troubles neurologiques.

Les hypoglycémies primitives « organiques », très rares, sont dues à une tumeur pancréatique insulinosécrétante, un adénome bénin et unique dans 90 % des cas. Elles provoquent des hypoglycémies profondes inférieures à 2,20 mmol/L survenant en fin de nuit, et se traduisant par des troubles neurologiques. Leur diagnostic nécessite le dosage dans le sang de l'insuline, du peptide C, à l'état basal et au cours de certaines épreuves, telle celle de Conn (jeûne hypoglucidique de trois jours) ou l'épreuve au glucagon (*voir ce terme p. 186*).

La glycogénose de type I ou maladie de Von Gierke, due à un déficit en glucose-6 phosphatase, entraîne une hypoglycémie chronique sévère. Il existe parfois une acidocétose et une acidose lactique.

GLUCOSE URINAIRE (GLYCOSURIE)

La présence de glucose dans les urines se détecte facilement au moyen de bandelettes réactives imprégnées de glucose-oxydase (*Clinistix*, *Glukotest*, *Kétodiastix*, *Kétodiabur test*).

La réaction peut, être :

– faussement négative en cas d'urines trop diluées, ou contenant certains médicaments (vitamine C, salicylés, etc.) ;

– faussement positive en présence d'oxydants sur les parois du verre (eau de javel), en cas de bandelettes périmées ou conservées à la lumière, de traitement par les céphalosporines ou les quinolones, la vitamine C.

Se méfier également des urines très alcalines, car à pH bas la réaction enzymatique est ralentie.

L'existence d'une glycosurie témoigne d'un diabète sucré ; il convient cependant de vérifier par un dosage de la glycémie qu'il ne s'agit pas d'un « diabète rénal », tubulopathie sans gravité caractérisée par l'abaissement du seuil rénal du glucose.

Outre les bandelettes à la glucose-oxydase, spécifiques du glucose, il existe des comprimés réactifs capables de mettre en évidence les sucres réducteurs vis-à-vis des ions métalliques (*Clinitest*). Ils permettent de dépister toutes les mélituries (lactosurie, fructosurie, etc.) et non plus seulement la glycosurie.

GROSSESSE/RÉACTION BIOLOGIQUE DE GROSSESSE (RGB) RECHERCHE D'HCG URINAIRE

L'hormone chorionique gonadotrope (hCG) est sécrétée par le syncytio-trophoblaste dès le 7e jour après la fécondation. Sa recherche dans les urines permet donc de faire très précocement le diagnostic de grossesse.

Méthodes

La détection d'hCG se fait au moyen de bandelettes urinaires à la disposition du public en pharmacie ou sur le web.

Résultats

Par ces méthodes, la grossesse peut être diagnostiquée 10 jours après la fécondation.

Se méfier toutefois de la possibilité de faux négatifs :

- grossesse de plus de trois mois ;
- urines trop diluées (intérêt d'une restriction hydrique et de pratiquer l'examen sur les premières urines du matin).
- urines contenant du pus ou du sang.

Préférer le dosage de l'hCG plasmatique (*voir p. 198 hCG et bêta-hCG*).

GROUPES SANGUINS

Les hématies comportent plusieurs antigènes de membrane, génétiquement déterminés, et définissant les groupes sanguins érythrocytaires. On connaît une vingtaine de systèmes antigéniques caractérisant autant de groupes présents simultanément chez le même individu. Les plus importants pour la transfusion sont les systèmes A, B, O et Rh.

Système ABO

Le système A, B, O est défini par la présence à la surface des érythrocytes soit d'un antigène A (groupe A), soit d'un antigène B (groupe B), soit des deux (groupe AB), soit encore d'aucun d'entre eux (groupe O), ce qui permet de classer tout sang humain dans un des quatre groupes A, B, AB, O.

Le sérum d'un sujet donné contient l'isoanticorps naturel (anti-A ou anti-B) correspondant à l'antigène absent de ses érythrocytes ; lorsque l'hématie porte les deux antigènes, le sérum ne contient aucun isoanticorps. Il contient les deux isoanticorps anti-A et anti-B si l'hématie ne contient aucun des deux antigènes.

Groupes sanguins	Antigène érythrocytaire	Anticorps présents dans le sérum
O	Aucun	Anti-A et Anti-B
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A et B	Aucun

Ces anticorps qui sont capables d'agglutiner les globules rouges *in vitro* (agglutinines) sont des IgM, apparaissant naturellement avant le sixième mois Cette propriété est utilisée pour déterminer les groupes sanguins.

La détermination du groupe sanguin doit avoir recours à deux méthodes : la méthode de Beth-Vincent qui recherche les antigènes sur les hématies à l'aide de sérums tests anti-A, anti-B, anti-AB, et celle de Simonin qui recherche les anticorps dans le sérum au moyen d'hématies tests A, B, AB, O. La concordance des résultats obtenus avec ces deux méthodes est nécessaire pour affirmer le groupe A, B, O.

Système Rh

Le système Rhésus est un système complexe à plusieurs antigènes. Sur les hématies des sujets dits Rhésus (+) se trouve un antigène D ou Rh1 qui est absent chez les sujets Rh (-).
Outre l'antigène D, qui permet de définir deux populations Rh (+) et Rh (-), le système Rhésus comporte un antigène C ou Rh2, un antigène E ou Rh3, un antigène c ou Rh4 et un antigène e ou Rh5. Il n'y a pas d'antigène d, mais, par convention, on note d l'absence d'antigène D.
Les gènes du système Rhésus sont situés sur le chromosome 1 ; chaque chromosome porte un ensemble génique (un haplotype) constitué de 3 gènes se transmettant en bloc. Pour chaque gène il existe deux allèles possibles (D ou d pour le premier, C ou c pour le second, E ou e pour le troisième). Les allèles C et c ainsi que E et e sont codominants ; le gène D se comporte comme un gène dominant (le gène d, s'il existe, ne s'exprime pas).
Les trois haplotypes les plus fréquents sont DCe, DcE et dce.
Il suffit généralement, pour les besoins de la clinique, de distinguer les sujets Rh (+) et Rh (-). Il est toujours préférable de déterminer le phénotype Rhésus complet.
La détermination du groupe Rhésus se fait aujourd'hui avec des antisérums monoclonaux.
Il n'y a pas d'anticorps naturels dans le système Rhésus ; les patients Rh négatif n'ont pas d'anticorps sériques anti-D. Les anticorps du système Rhésus sont des anticorps immuns, incomplets, de classe IgG (hémolysines). Ils peuvent apparaître chez les sujets Rh négatif après contact avec l'antigène Rh à l'occasion d'une transfusion ou en cas de grossesse d'un enfant Rh (+) chez une mère Rh.
Une seconde transfusion avec un sang Rh (+) peut déclencher une réaction d'hémolyse, une nouvelle grossesse peut provoquer une maladie hémolytique du nouveau-né.

Autres systèmes

D'autres systèmes peuvent être recherchés, d'intérêt variable : système Lewis, Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, P, etc.
Le système Lewis comporte trois phénotypes, Le (a+b+), Le (a-b+), Le (a-b-). Le gène Le détermine l'expression du facteur Le (a). Le facteur Le (b) ne s'exprime que si le gène Se (sécréteur) s'exprime (intérêt médico-légal).

Proportion des différents groupes sanguins dans la population française

Groupe	Rhésus D	Fréquence (%)
A	+	38
O	+	36
B	+	8
AB	+	3
AB	-	7
O	-	6
B	-	1
AB	-	1

Applications à la transfusion

Bien que les sujets du groupe O soient en principe des donneurs universels et ceux du groupe AB des receveurs universels, on ne pratique plus – sauf extrême urgence – que des transfusions isogroupées, seules légales.

Certains donneurs universels porteurs d'anticorps anti-A1 sont dangereux.

L'épreuve de compatibilité directe (mélanger sur une lame propre 1 goutte de sang du malade et 1 goutte du sang à transfuser) doit toujours être pratiquée préalablement à toute transfusion.

Il est également nécessaire de détecter les anticorps immuns ou « irréguliers » dirigés contre des antigènes des systèmes non ABO. Il s'agit le plus souvent d'IgG ou hémolysines, apparus à l'occasion d'une transfusion précédente. Les IgG (à la différence des agglutinines naturelles qui sont des IgM) sont capables de traverser le placenta au cours de la grossesse (*voir p. 359, RAI recherche d'anticorps irréguliers*).

Prévention des allo-immunisations fœtomaternelles

L'antigène Rhésus D est très immunogène. Lorsqu'un enfant Rh (+) est porté par une femme Rh (-), la réponse immunitaire de la mère induit l'apparition d'IgG anti-D susceptibles de traverser le placenta et de provoquer une hémolyse fœtale qui peut conduire à la mort du fœtus *in utero* ou après la naissance à une maladie hémolytique du nouveau-né.

La prévention de l'allo-immunisation Rhésus repose sur l'injection à la mère d'IgG anti-D dans les situations où il y a risque de passage de sang fœtal dans la circulation maternelle : manœuvres intra-utérines, accouchement. Les IgG se fixent sur les globules rouges fœtaux et préviennent la réaction immunitaire maternelle sans provoquer d'hémolyse significative chez le fœtus.

HAPTOGLOBINE

L'haptoglobine est une protéine plasmatique synthétisée par le foie, capable de fixer l'hémoglobine libre (d'où son nom). Le complexe hémoglobine-haptoglobine est catabolisé dans le foie, ce qui évite l'apparition d'hémoglobine libre dans le plasma.

Valeurs usuelles

– Chez l'adulte : entre 0,50 et 1,5 g/L.
– Chez l'enfant : l'haptoglobine, nulle à la naissance, croît régulièrement jusqu'à l'âge de 10 mois.

Clinique

Lorsque se produit une hémolyse, l'hémoglobine libérée dans le plasma est fixée par l'haptoglobine et le complexe hémoglobine-haptoglobine est capté par les macrophages hépatiques de sorte que l'haptoglobine baisse.
La baisse ou la disparition de l'haptoglobine est un signe sensible et fidèle d'hémolyse intravasculaire ; à l'effondrement de l'haptoglobine s'associe une augmentation des LDH plasmatiques (*voir page 255 LDH*).

Remarque
L'haptoglobine plasmatique qui est une alpha-2-globuline augmente – comme d'autres protéines – dans les syndromes inflammatoires (*voir p. 233 Inflammation*). Si une hémolyse est suspectée, toujours s'assurer qu'une inflammation concomitante n'élève pas la concentration d'haptoglobine.

HCG ET ß-HCG (HORMONES CHORIONIQUES GONADOTROPES) DOSAGE QUANTITATIF D'HCG PLASMATIQUE

La gonadotrophine chorionique humaine ou hCG est une hormone sécrétée par le syncytiotrophoblaste qui maintient durant le 1er trimestre de la gestation la sécrétion du corps jaune, jusqu'à ce que le placenta en prenne le relais. Elle apparaît 48 heures après l'implantation ovocytaire.

Son dosage dans le sang permet donc un diagnostic précoce de grossesse. La ß-HCG sert aussi de marqueur tumoral car elle est sécrétée par certaines tumeurs trophoblastiques (môles hydatiforme, tumeurs ovariennes ou testiculaires).

L'hCG est une glycoprotéine composée de deux sous-unités : la chaîne alpha commune à LH, FSH et TSH, et la chaîne bêta, spécifique ; c'est cette dernière qui est dosée.

Valeurs usuelles

Les faire préciser par le laboratoire, car elles dépendent du standard utilisé.

Les résultats sont exprimés en UI/L. Certains laboratoires préfèrent les rendre en ng : 1 ng = 6,6 mU/mL.

– Avant la ménopause : < 10 UI/L.

– Après la ménopause : > 20 UI/L.

S'il y a fécondation, les hCG sont à plus de 10 UI/L dès le 10e jour après la fécondation. Le dosage permet donc un diagnostic précoce de grossesse.

Au cours de la grossesse, la concentration de ß-hCG augmente rapidement. (Elle double tous les deux jours jusqu'au 25e jour). Maximum à la fin du 3e mois, elle redescend ensuite passée la 16e semaine d'aménorrhée.

Clinique

Grossesses extra-utérines

Le dosage des ß-HCG – dont le résultat peut être obtenu en deux heures – est utilisé dans le diagnostic d'urgence des grossesses extra-utérines (GEU).

L'association d'une augmentation des ß-hCG au-dessus de 10 UI/L et d'une cavité utérine vide à l'échographie vaginale permet le diagnostic précoce de GEU, en évite les complications et offre la possibilité de traitements moins agressifs que la salpingectomie.

En cas de GEU traitée autrement que par salpingectomie (traitement conservateur médical ou chirurgical), les dosages répétés de ß-hCG permettent de vérifier l'absence de trophoblaste résiduel.

Choriocarcinomes

– Au cours des môles hydatiformes les concentrations de ß-hCG sont très élevées, souvent à plus de 150 000UI/L. Après évacuation de la môle elles reviennent à la normale dans les deux mois. Des hCG restant élevées sont en faveur d'un choriocarcinome, constituant un argument supplémentaire à ceux tirés de la surveillance échographique nécessaire en pareil cas.
– Les ß-hCG sont également des marqueurs indispensables au suivi des choriocarcinomes testiculaires ou ovariens (*voir aussi alphafœtoprotéine, p. 27*).

Dépistage de la trisomie 21

Le diagnostic anténatal de la trisomie 21 – la plus fréquente des anomalies chromosomiques – repose sur le caryotype des cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou prélèvement de villosités choriales (PVC). Un caryotype des cellules fœtales est proposé aux femmes courant un risque d'avoir un enfant trisomique. Il y a trois grands facteurs de risque de trisomie.

Le premier risque est l'âge maternel ; il augmente régulièrement avec l'âge pour atteindre 1 % des accouchements après 40 ans. Le second est constitué par l'existence d'anomalies échographiques comme une clarté nucale. Le troisième est lié à l'existence d'anomalies de certains marqueurs sériques.

La trisomie modifie la concentration dans le sang maternel, de l'hormone chorionique gonadotrope (ßhCG), plus élevée que la normale, de l'alphafœtoprotéine (AFP), et de la fraction non conjuguée de l'estriol (uE3), plus basses que la normale.

Le dosage des marqueurs sanguins de trisomie se fait entre 14 et 18 semaines d'aménorrhées (14 et 18 SA).

Leurs résultats sont intégrés dans un calcul de probabilité incluant également âge maternel, clarté nucale, poids, tabagisme, antécédents d'anomalies chromosomiques et exprimant la probabilité de porter un enfant trisomique de façon simple, sous forme d'un « risque » : 1/100, 1/300, etc. Le calcul est effectué par un logiciel. En choisissant un seuil de risque de 1/300 on dépiste environ 80 % des trisomiques pour un taux de faux positifs de 5 %.

Lorsque le risque calculé est supérieur à 1/250 un caryotype fœtal est proposé. Les analyses cytogénétiques ne peuvent être effectuées que si le médecin prescripteur certifie avoir procédé à une consultation médicale de conseil génétique.

HELICOBACTER PYLORI

Helicobacter pylori (Hp) est un bacille spiralé, flagellé, Gram négatif, strictement adapté à la muqueuse gastrique humaine.

Sa survie dans l'estomac, un milieu où le pH est < 2, est due à la production d'une uréase qui, en dégradant l'urée du milieu en ammonium et bicarbonates, lui permet d'alcaliniser son environnement immédiat.

L'infection à *H. pylori* est très répandue, touchant de 10 à 60 % de la population selon les tranches d'âge (la prévalence augmente avec l'âge) dans les pays économiquement développés et jusqu'à 90 % dans les pays en voie de développement.

La transmission est interhumaine et *H. pylori* n'a jamais été mis en évidence dans l'environnement, notamment dans l'eau où pullulent pourtant des bactéries proches. La bactérie se transmet par voie orale. L'infection est acquise dans la jeune enfance le plus souvent dans un cadre familial et perdure pendant des décennies, voire toute la vie. En l'absence de contamination avant l'âge de 10 ans le risque d'infection ultérieur est faible.

La muqueuse gastrique normale n'a pas de structures lymphoïdes. Infectée par *H. pylori* elle développe un tissu lymphoïde (fonctionnellement analogue aux plaques de Peyer) qui est à l'origine d'une réponse immunitaire, à la fois cellulaire et humorale. Cette gastrite chronique reste d'ordinaire asymptomatique. Toutefois certains patients (environ 10 % des personnes infectées) développent au cours du temps une maladie ulcéreuse, et 1 % une néoplasie gastrique. L'évolution vers la maladie ulcéreuse est associée à une gastrite antrale. L'évolution vers le cancer gastrique est associée à une pangastrite atrophique et à une hyposécrétion acide.

La recherche et le traitement de *H. pylori* ne sont recommandés que chez les malades ayant un ulcère prouvé ou un lymphome MALT (lymphome de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses) à localisation gastrique, lymphome rare mais susceptible de régresser après traitement anti-*H. pylori*. Cette recherche pourrait être étendue à certains sujets à risque de cancer : patients traités par gastrectomie partielle pour cancer ou suivis pour gastrite atrophique, parents de malades suivis pour cancer gastrique.

Tests invasifs

La colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* peut être mise en évidence sur les biopsies de la muqueuse antrale et fundique, prélevées au cours d'une endoscopie :

– soit par l'examen direct après coloration des coupes au laboratoire d'anatomopathologie ;
– soit par la culture au laboratoire de bactériologie.

Le délai de mise en culture ne doit pas excéder 3 ou 4 heures si le prélèvement a été recueilli sur sérum physiologique. Un milieu de transport spécifique (*Portagermpylori Bio Mérieux*) permet de différer l'arrivée au laboratoire de 24 heures.

Sur milieux spécifiques, en atmosphère microaérobie, la bactérie pousse en 3 ou 4 jours.

Elle est identifiée grâce à ses enzymes et peut faire l'objet d'un antibiogramme.

La PCR – qui a l'avantage d'être moins exigeante quant aux conditions de transport – peut aussi être utilisée.

Méthodes non invasives

Test respiratoire à l'urée marquée (TRU)

Cette méthode est fondée sur l'activité uréasique d'*H. pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac et gaz carbonique.

Elle consiste à faire ingérer au patient de l'urée marquée au ^{13}C, un isotope stable, non radioactif, utilisable sans autorisation spéciale, puis à détecter le CO_2 marqué dans deux échantillons d'air expiré recueillis l'un avant, l'autre 30 min après la prise d'urée.

Le résultat est positif si le deuxième échantillon contient plus de 6 % de gaz carbonique que le premier.

La méthode est simple, reproductible, non invasive mais nécessite un spectrophotomètre de masse pour doser le $^{13}CO_2$.

Ce test, incontestablement le plus sensible, est utilisé pour s'assurer du succès du traitement trois à quatre semaines après son arrêt.

Sérologie

Au cours de l'infection à *H. pylori* il est possible de détecter des IgG dans le sérum, mais aussi dans la salive et les urines des patients.

Leur recherche se fait le plus souvent en Elisa.

Le diagnostic de colonisation peut être porté à partir d'un seul prélèvement si la réponse est franchement positive. En cas de réponse faible, il est nécessaire de faire une seconde recherche trois semaines plus tard.

Après l'infection les IgG atteignent un maximum en trois semaines et restent élevées tant que dure l'infection. En cas d'éradication par un traitement antibiotique, le taux d'IgG diminue lentement pour devenir comparable à celui des sujets non infectés en six mois environ.

Suivi du traitement

Le traitement fait appel à une trithérapie de 7 jours associant amoxicilline, clarithromycine et un inhibiteur de la pompe à protons à forte dose. L'éradication est obtenue dans 80 à 90 % des cas.

Elle doit être contrôlée par des TRU effectués 2 et 12 mois après l'arrêt du traitement ou par la baisse marquée des IgG sériques 6 et 12 mois après l'arrêt du traitement.

Remarque

Le kit nécessaire au test respiratoire à l'urée (*Heli kit*) est vendu en pharmacie. Le patient l'achète et se présente en suite au laboratoire.

HÉMOCULTURE

L'hémoculture se donne pour objet la recherche de bactéries dans le sang, ce qui témoigne d'une bactériémie ou d'une septicémie.

Pour avoir quelques chances de succès, les hémocultures doivent être faites au début de la maladie, avant la réponse anticorps et surtout avant tout traitement antibiotique.

Précautions de prélèvement

– Devant un tableau de septicémie veineuse, avec frissons et fièvre élevée, les prélèvements sont effectués à l'acmé de chaque poussée fébrile. Trois hémocultures en 24 heures, six au maximum, suffisent.
– En cas de septicémie d'origine lymphatique, où la fièvre est régulièrement croissante ou en plateau, le moment des hémocultures importe moins.
– En cas de septicémie endocarditique, il est nécessaire de multiplier les hémocultures – sans toutefois dépasser la dizaine en 48 heures –, même en l'absence de fièvre importante.

Il est recommandé de prélever au moins 10 mL de sang chez l'adulte.

Divers flaconnages sous pression réduite facilitent et rendent plus sûre la pratique de l'hémoculture ; le flacon de Castañeda qui permet un réensemencement quotidien d'un milieu solide à partir d'une phase liquide sans avoir à déboucher le flacon (utilisé pour la recherche des brucelles) en est un exemple.

Technique

Le sang recueilli dans de bonnes conditions d'asepsie est ensemencé sur des milieux aérobies et anaérobies, éventuellement sous atmosphère riche en CO_2 lorsque certains germes sont suspectés (*Brucella*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Campylobacter*).

Au laboratoire les hémocultures sont conservées à l'étuve à 37 °C et examinées chaque jour. En milieu liquide la positivité de l'hémoculture se traduit par le trouble du bouillon de culture, en milieu solide par l'apparition de colonies.

Des repiquages sur des milieux choisis en fonction des données cliniques et des résultats d'un premier examen au microscope après coloration de Gram permettent ensuite l'identification du germe.

La plupart des hémocultures poussent en un à trois jours (coques, bacilles Gram négatif). Mais il est de règle de conserver les hémocultures au moins 15 jours avant de rendre un

résultat négatif. Ce délai doit être beaucoup plus prolongé si l'on recherche des germes à croissance lente : BK (huit semaines), *Brucella*, *Spirochètes*, etc.

Techniques récentes

Aujourd'hui des techniques nouvelles permettent de rendre l'hémoculture plus sensible et d'obtenir des résultats plus précoces.

Des systèmes semi-automatiques accélèrent la croissance bactérienne en agitant les milieux, et utilisent des procédés de détection physiques ou chimiques permettant de détecter la positivité d'une hémoculture en 3 ou 4 heures (systèmes *Bactec*, *Signal*, etc.).

Une méthode de « centrifugation lyse » (système *Dupont Isolator*) libère les bactéries intracellulaires en lysant les cellules sanguines et concentre les germes dans le culot. Elle permet l'ensemencement direct sur milieu solide du prélèvement sanguin. Ce système plus rapide et plus sensible que l'hémoculture classique a montré sa supériorité pour l'isolement des mycobactéries et des staphylocoques, ainsi que dans le cas d'hémocultures plurimicrobiennes. Il est intéressant chez l'immunodéprimé.

Résultats

- Lorsque plusieurs hémocultures sont positives avec la même bactérie, le diagnostic de septicémie peut être porté. Toutefois, s'il s'agit d'une bactérie fréquemment responsable de contaminations de l'hémoculture comme *Staphylococcus epidermidis*, et si plusieurs hémocultures sont positives mais non toutes, il convient de discuter une souillure.
- Lorsqu'une seule hémoculture est positive : il s'agit *a priori* d'une souillure, sauf pour certaines bactéries (*Neisseria*, *Brucella*, *Salmonella*).
- Lorsque toutes les hémocultures sont négatives, le diagnostic de septicémie est peu probable mais ne peut être totalement écarté car les causes d'échec sont nombreuses : traitement antibiotique préalable, ensemencement par une quantité de sang inadéquate, choix d'un milieu de culture inadapté, faible relargage des germes dans le sang circulant, bactéries défectives.

HÉMOGLOBINE (DIAGNOSTIC DES ANÉMIES)

L'anémie est la diminution de l'hémoglobine au-dessous de 13 g/dL chez l'homme, de 12 g/dL chez la femme et l'enfant, de 10,5 g/dL chez la femme enceinte.

Cette définition n'est valable que si le volume plasmatique est normal. S'il est augmenté, le dosage de l'hémoglobine reconnaît de « fausses anémies » des « anémies dilutionnelles » (grossesse, hypergammaglobulinémies importantes).

Caractérisation de l'anémie

– Une anémie est macrocytaire lorsque le VGM excède 100 fL, microcytaire lorsqu'il est inférieur à 80 fL (70 avant l'âge de 2 ans) et normocytaire lorsque le VGM s'inscrit dans les limites de la normale. Une TCMH inférieure à 27 pg et/ou une CCMH inférieure à 32 g/dL définissent l'hypochromie.
– Il y a trois catégories d'anémies : les anémies microcytaires, les anémies normo ou macrocytaires régénératives, les anémies normo ou macrocytaires arégénératives :
  – lorsque l'anémie est microcytaire, le diagnostic est orienté par les marqueurs du cycle du fer ;
  – lorsqu'elle est régénérative, elle évoque avant tout une anémie hémolytique et le test de Coombs est l'examen principal ;
  – si elle est arégénérative, le myélogramme est l'étape essentielle du diagnostic.

Anémies microcytaires (VGM < 80 fL chez l'adulte)

Une anémie microcytaire est toujours due à une synthèse insuffisante de l'hémoglobine soit par anomalie de la synthèse de l'hème faute de fer, soit par anomalie de synthèse des protéines de la globine.

ANÉMIES MICROCYTAIRES AVEC FER SÉRIQUE BAS

Carence martiale

La carence martiale se reconnaît à un fer sérique abaissé au-dessous de 10 µmol/L avec une sidérophiline élevée (CTSS élevée > 70 µmol/L). Le coefficient de saturation (CSS) est bas. La ferritine est basse, < 5 mg/L.

La cause habituelle de la carence martiale est l'hémorragie distillante, occulte ou méconnue : hémorragies génitales de la femme en premier lieu ; hémorragies digestives chroniques (hémorroïdes, polypes intestinaux, ulcérations digestives) en second lieu. Si l'hémorragie n'est pas reconnue dès l'interrogatoire, il faut faire rapidement une fibroscopie gastrique puis une coloscopie.

Inflammations

Au cours des états inflammatoires, se produit sous l'influence de diverses cytokines une séquestration du fer dans les macrophages. La réduction de l'apport du fer macrophagique entraîne une diminution de la quantité de fer délivrée aux érythroblastes.

Le fer sérique est bas mais la capacité totale de saturation de la sidérophiline (la transferrine) ou CTSS est basse (< 50 µmol/L) ou normale. Le coefficient de saturation (CSS) est normal. La ferritine est normale ou augmentée mais ce dosage est difficile à interpréter car la ferritine est accrue par l'inflammation.

Tous les états inflammatoires, qu'il s'agisse de rhumatismes inflammatoires, de connectivites, de cancers ou d'hémopathies malignes, peuvent donner ce tableau.

ANÉMIES MICROCYTAIRES AVEC FER SÉRIQUE NORMAL

Thalassémies

Si le fer sérique n'est pas bas, il s'agit probablement d'une thalassémie, c'est-à-dire d'une anomalie de synthèse des chaînes alpha ou bêta de la globine.

- Chez l'adulte originaire du Bassin méditerranéen ou de l'Asie du Sud-Est, une ß-thalassémie hétérozygote généralement asymptomatique peut être découverte devant une microcytose (65 à 70 fL), une hémoglobine peu diminuée (10-12 g/dL) et une « pseudoglobulie » microcytaire (GR de 6 à 7 × 10^9/L). L'électrophorèse de l'hémoglobine montre une augmentation modérée de l'hémoglobine A2 (> 3,5 %) et, dans un tiers des cas, une hémoglobine F augmentée.
- Chez l'adulte originaire d'Afrique au Sud du Sahara ou du Sud-Est asiatique ou de Chine, une alphathalassémie hétérozygote mineure se traduit par une microcytose (65 à 70 fL) sans anémie ou avec une anémie très modérée. L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

Anémie sidéroblastique génétique

Chez un patient de plus de 30 ans de sexe masculin, une anémie profonde (8 g/dL), microcytaire, avec fer sérique normal ou élevé, électrophorèse de l'hémoglobine normale, il faut penser à une anémie sidéroblastique génétique et faire une coloration de Perls sur le myélogramme.

Anémies normo ou macrocytaires régénératives (réticulocytes supérieurs à 150×10^9/L)

Une réticulocytose augmentée, supérieure à 150×10^9/L ou 150 000/mm^3, est le signe d'une anémie régénérative.

Saignements et réparations d'anémie

Une anémie normochrome ou macrocytaire régénérative suit habituellement les *saignements aigus* (facilement reconnus). Une réticulocytose accompagne également *la réparation d'une anémie* que celle-ci ait été corrigée par une transfusion, la prise de folates, l'arrêt de l'alcool ou d'un médicament, le traitement d'un syndrome inflammatoire. Diagnostic facile sur le contexte.

Anémies hémolytiques

En dehors de ces deux cas, suites d'une hémorragie aiguë ou réparation d'une anémie de cause centrale, l'anémie régénérative est une *anémie hémolytique*.
Une anémie hémolytique se reconnaît à l'élévation de la bilirubine non conjuguée traduisant le catabolisme de l'hémoglobine et à la baisse de l'haptoglobine. L'augmentation des LDH permet de quantifier le degré d'hémolyse intravasculaire.
Le contexte clinique peut être évocateur : septicémie, paludisme, morsure de serpent, intoxication aiguë professionnelle.
En dehors de ces situations cliniques évidentes, le diagnostic d'une hémolyse repose sur l'examen du frottis de sang et sur le test de Coombs direct (*voir p. 113*).

Anomalies constitutionnelles de la membrane

L'examen du frottis sanguin permet de reconnaître une anomalie corpusculaire des hématies, constitutionnelle (microsphérocytose héréditaire de Minkowski et Chauffard, drépanocytose homozygote ou doublement hétérozygote, elliptocytose, etc.) ou acquise (schizocytose des prothèses valvulaires, des cancers métastasés).

Anémies auto-immunes

Le test de Coombs permet de reconnaître les anémies hémolytiques auto-immunes :

– les unes sont aiguës, s'observant au cours des infections virales chez l'enfant (rougeole, rubéole, primo-infection à CMV, MNI) ou d'une pneumonie à mycoplasme (IgM anti-I ou IgG anti-P) chez l'adulte ;
– les autres sont subaiguës ou chroniques. Il faut éluer l'anticorps et préciser sa nature biochimique (IgG, IgM, complément), ainsi que sa spécificité (anti-I, anti-Rhésus, anti-P).

Les anémies hémolytiques à anticorps de classe IgG, généralement anti-Rhésus (anticorps chauds), sont les plus fréquentes. Une fois sur deux, elles sont secondaires à une hémopathie lymphoïde (LLC, lymphome) ou à une connectivite (LED, sclérodermie).

Les anémies à anticorps de classe IgM, anti-I (anticorps « froids »), se voient dans la maladie de Waldenström et sont responsables de la maladie des agglutinines froides (*voir p. 15 RAI et Agglutinines*).

Les anémies à anticorps de type complément isolé amènent à rechercher en priorité un médicament immuno-allergisant.

S'il n'y a pas d'anomalies corpusculaires sur le frottis et si le test de Coombs est négatif, rechercher un déficit en G6PD révélé par la prise d'un médicament, une hémoglobinurie paroxystique nocturne en cytométrie de flux.

Anémies normo ou macrocytaires arégénératives

Les causes d'anémies arégénératives sont très nombreuses. Parmi elles certaines s'accompagnent de modifications du myélogramme, d'autres non. Aussi le myélogramme ne doit pas être systématique.

Avant de faire un myélogramme il convient d'éliminer :

– si l'anémie est macrocytaire (VGM > 98 fL et réticulocytes < 100 × 10^9/L) :
  – un alcoolisme chronique avec ou sans hypersplénisme,
  – une hypothyroïdie, maladie souvent méconnue. Doser la TSH ;
– si l'anémie est normocytaire (VGM entre 83 et 48 fL et réticulocytes < 100 × 10^9/L) :
  – une insuffisance rénale chronique (diagnostic évident),
  – une insuffisance hypophysaire,
  – un rhumatisme inflammatoire chronique.

En l'absence de ces causes il faut faire un myélogramme.

Moelle riche

Lorsque la moelle est riche, le myélogramme permet de reconnaître :

– une anémie mégaloblastique :
  – anémie de Biermer, anémie très macrocytaire (VGM > 110 fL) avec neutropénie, thrombopénie, présence d'anticorps antifacteur intrinsèque dans le sérum, de mégaloblastes dans la moelle, vitamine B12 effondrée dans le sang,
  – carences en folates de l'alcoolique, des grands dénutris, des malabsorptions ;

– un envahissement médullaire par des leucoblastes (leucémie aiguë), des plasmocytes malins (myélome), des lymphoplasmocytes basophiles (maladie de Waldenström) des cellules lymphomateuses (LMNH), des cellules métastatiques ;
– une myélodysplasie :
  – anémie réfractaire sidéroblastique (ARSI) où le pourcentage de cellules blastiques ou jeunes de la lignée granuleuse est < 5 % dans la moelle tandis que celui de sidéroblastes en couronne dépasse 15 %,
  – anémie réfractaire avec excès de blastes (AREB) caractérisée par la présence dans la moelle osseuse d'une lignée granuleuse très riche dont les cellules jeunes sont comprises entre 5 et 20 %.

Moelle pauvre

Lorsque la moelle est pauvre, il peut s'agir d'une *aplasie médullaire* mais aussi d'une myélofibrose ou une dilution lors de la réalisation du myélogramme.
Dans les cas douteux une biopsie médullaire permettra de connaître la richesse exacte de la moelle et de confirmer le diagnostic d'aplasie, d'envahissement, médulaire, de myélofibrose.

HÉMOGLOBINE (ÉLECTROPHORÈSE DE L')

La plupart des hémoglobines (Hb) anormales (mais non toutes) ont une charge électrique différente de celle de l'hémoglobine adulte normale. En soumettant une hémoglobine suspecte à une migration électrophorétique on peut reconnaître sa migration anormale et découvrir ainsi la cause d'une anémie.

Technique de recherche

Après extraction, la migration s'effectue sur acétate de cellulose dans un tampon tris ou véronal à pH alcalin (8,6 à 9) dans lequel les hémoglobines migrent vers l'anode.
Après coloration la part respective des différentes hémoglobines est estimée par densitométrie optique.

Valeurs usuelles

- Chez l'adulte, on trouve normalement :
  - HbA : 97 à 98 % ;
  - HbA2 : 2 % ;
  - HbF : moins de 1 %.
- Chez le nouveau-né : il y a 80 % d'HbF qui sera remplacée par l'HbA six mois après la naissance.

Hémoglobinoses (anomalies de la structure de la globine)

Drépanocytose

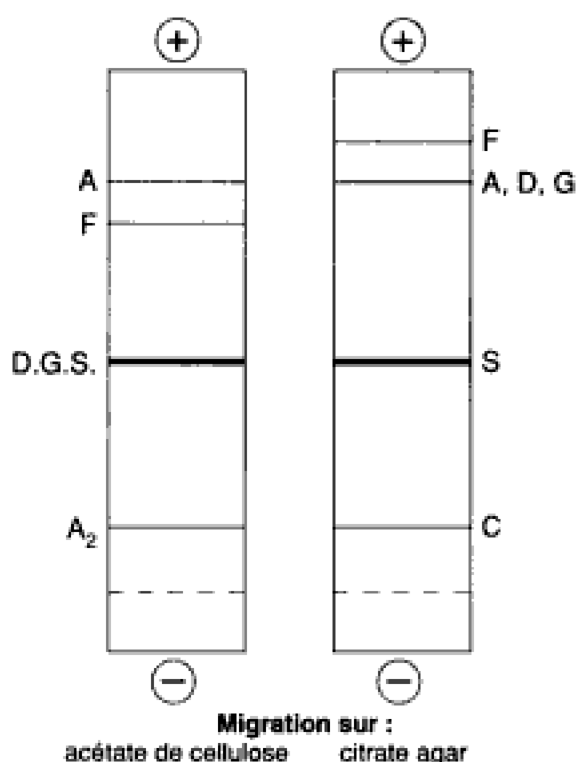
La drépanocytose est fréquente en Afrique au sud du Sahara et aux Antilles. C'est en France la principale hémoglobinopathie rencontrée en pratique médicale.

Elle est due à une mutation en 6 du gène codant pour la chaîne ß de la globine entraînant le remplacement de la glutamine par de la valine. L'hémoglobine mutée est appelée hémoglobine S (HbS). L'anomalie favorise la polymérisation de l'hémoglobine à l'état désoxygéné, polymérisation qui déforme les hématies en faucilles (drépanocytes), les fragilisent (d'où l'anémie) et les rigidifient (d'où les accidents vaso-occlusifs).
La maladie est transmise selon le mode mendélien récessif autosomique.

Les patients hétérozygotes (AS) sont asymptomatiques et n'ont pas d'anémie (sauf en cas d'hypoxie) en raison d'un taux d'HbA suffisant (> 60%).

Les patients homozygotes (SS) ou les hétérozygotes composites (SC) ont une anémie hémolytique chronique avec une hémoglobine au voisinage de 8 g/dL. Leur croissance, leur scolarité, leurs activités professionnelles sont généralement normales. Mais ils sont exposés à des crises vaso-occlusives douloureuses, abdominales, ostéo-articulaires (nécrose aseptique de la hanche), cérébrales (AVC, occlusion de l'artère centrale de la rétine conduisant à la cécité) ou des corps caverneux (priapisme).

La drépanocytose (homozygotie pour HbS) se reconnaît à l'électrophorèse de l'hémoglobine par la présence de 80 à 90 % d'HbS, l'absence d'hémoglobine A, et la présence d'hémoglobine F. L'HbS migre sur acétate de cellulose en pH alcalin, entre l'hémoglobine A et l'hémoglobine A2 de la même manière que de nombreux autres mutants (comme D ou G, voir figure ci-dessous). Il est donc nécessaire d'avoir recours à un second critère comme l'électrophorèse sur gel d'agar à pH 6,2. Dans ce système HbS se détache nettement (*voir figure*).



Ces deux méthodes sont complétées par un test de solubilité (ou test d'Itano) mettant en évidence la polymérisation de l'hémoglobine S qui précipite en présence de dithionite de sodium alors que les autres hémoglobines restent en solution.

La chromatographie liquide haute pression (HPLC), permet d'identifier avec précision l'homozygotie pour l'HbS, l'hétérozygotie composite pour l'HbS et l'HbC (HbSC), l'hétérozygotie composite pour HbS et la bêtathalassémie.

Autres hémoglobinoses

L'hémoglobinose C qui ne s'observe que chez les Noirs est 10 fois plus rare que la drépanocytose. L'HbC migre plus lentement que la S en citrate agar à pH acide. De l'anode vers la cathode on trouve donc les HbA, S et C.

L'HbE (dans le Sud-Est asiatique) migre à peu près comme la C.

Ces deux dernières hémoglobinoses sont bien tolérées.

Thalassémies (anomalies de la synthèse de la globine)

Les thalassémies comprennent les alphathalassémies, où la production de la chaîne alpha de la globine est insuffisante, et les bétathalassémies dues à un défaut de la synthèse de la chaîne bêta.

Bêtathalassémies (défaut de synthèse des chaînes bêta)

Les ß-thalassémies sont fréquentes dans le Bassin méditerranéen.

- Les formes hétérozygotes sont asymptomatiques, découvertes à l'occasion d'une NFS qui montre une anémie modérée (100 à 130 g/L) microcytaire hypochrome hypersidérémique ou une « pseudoglobulie » microcytaire où le nombre des globules rouges est augmenté et l'hémoglobine normale. Le diagnostic est porté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre une augmentation de l'HbA2, deux fois plus élevée que la normale (entre 4 et 8 % au lieu de 2 à 3 %). La formation d'hémoglobine A2 est due au remplacement des chaînes bêta déficientes par des chaînes delta (l'HbA2 est une hémoglobine alpha 2 – delta.
- Les formes homozygotes sont graves réalisant la maladie de Cooley qui débute dans les premiers mois de la vie et évolue vers la mort avant la vingtième année. Le nourrisson est à la fois pâle et subictérique avec un visage mongoloïde, une grosse rate, un aspect en poil de brosse des os du crâne à la radio. L'anémie microcytaire et hypochrome est sévère. Elle contraste avec un fer sérique très augmenté. À l'électrophorèse, l'hémoglobine F est présente en grande quantité (50 à 9 0 %).

  Le déficit peut être total ($ß^0$-thalassémie) ou partiel ($ß^+$-thalassémie). L'HbA est absente dans les $ß^0$-thalassémies et présente dans les $ß^+$-thalassémies (5 à 50 %).

La présence d'HbF en grande quantité est donc caractéristique d'une thalassémie majeure (homozygote), une augmentation de l'HbA2 caractéristique des thalassémies mineures (hétérozygotes). L'HbF a une migration très voisine de celle de l'HbA. Toujours pratiquer un dosage de la fraction d'Hb alcalinorésistante. Seule l'HbF est alcalinorésistante.

Alphathalassémies (défaut de synthèse des chaînes alpha)

La traduction clinique de ces thalassémies est différente selon le nombre de gènes alpha défectueux.

La délétion des quatre gènes est incompatible avec la vie.

L'altération de trois gènes sur quatre est responsable d'une hémoglobinose H en Asie et sur le pourtour méditerranéen. L'anémie microcytaire et hyperchrome avec des cellules cibles et la présence de corps de Heinz est plus ou moins sévère selon l'importance du déséquilibre de synthèse des chaînes, pouvant ne se révéler qu'à l'âge adulte. L'hémoglobine H varie entre 3 et 30 % (elle est instable ; demander au laboratoire de la rechercher dans des conditions ad hoc car elle peut avoir précipité avant la migration électrophorétique).

Les thalassémies mineures ou trait alphathalassémique, très répandues en Afrique noire et en Asie, sont dues à une anomalie de deux gènes. Elles sont asymptomatiques ou, dans les cas les plus sévères, entraînent une anémie microcytaire hypersidérémique bien supportée.
Le déficit des chaînes alpha reste modéré et affecte toutes les fractions A, A2, F, de sorte que l'électrophorèse de l'hémoglobine est le plus souvent normale. La maladie est parfois confondue avec une carence martiale et traitée à tort par le fer.
En médecine du sport, la thalassémie mineure est systématiquement recherchée chez les athlètes car elle perturbe légèrement la distribution de l'oxygène et peut être responsable de moindres performances dans les disciplines d'endurance.

La délétion d'un seul gène est silencieuse.

HÉMOGLOBINES GLYCOSYLÉES HÉMOGLOBINES GLYQUÉES

Le glucose plasmatique réagit avec les acides aminés en position N-terminale des chaînes ß de l'hémoglobine A (HbA) et forme alors une hémoglobine dite HbA1 « rapide ».
Cette réaction, dont l'intensité est proportionnelle à la glycémie, est un processus continu qui se poursuit pendant toute la vie d'un globule rouge, soit environ 120 jours.
Ainsi les hémoglobines glycosylées (qu'il vaut mieux appeler glyquées pour indiquer que la glycosylation n'est pas enzymatique) sont-elles d'autant plus élevées que les périodes d'hyperglycémie auront été fréquentes au cours des quatre mois écoulés.
Chez l'adulte, l'hémoglobine A1 constitue 98 % de l'hémoglobine. Parmi ses fractions (HbA1a, HbA1b, HbA1c), seule HbA1c stable est bien corrélée avec l'équilibre glucidique. C'est elle qui doit être mesurée.

Valeurs usuelles

Les résultats sont rendus en pourcentage d'hémoglobine glyquée par rapport à l'hémoglobine totale.
– pour HbA1a + HbA1b + HbA1c : 6 à 8 % de l'hémoglobine totale ;
– Pour HbA1c : 4 à 6 %.
Ces chiffres dépendent des standards adoptés par les fabricants de réactifs (se renseigner auprès du laboratoire).

Clinique

Chez le diabétique le dosage de HbA1 est un bon critère de l'équilibre du diabète, l'objectif étant de rester en dessous de 7 %. « Soyez sous le sept » recommandent les diabétologues.
Lorsque le diabète est mal équilibré, les taux d'hémoglobine glyquée sont entre 8 et 12 %.

Remarques

Sauf cas particulier, il n'y a pas lieu de doser l'hémoglobine glyquée plus d'une fois par an dans la surveillance d'un DNID stable.

La diminution de durée de vie des hématies, certaines hémoglobinopathies (drépanocytoses par exemple) sous-estiment l'hémoglobine glyquée.

L'insuffisance rénale majore l'hémoglobine glyquée.

Il n'est pas recommandé d'utiliser l'hémoglobine glyquée pour dépister un diabète : la sensibilité et la spécificité du dosage sont insuffisantes.

Hidden page

HÉPATITE VIRALE A (SÉRODIAGNOSTIC)

Le diagnostic d'hépatite A est porté sur la présence dans le sérum d'anticorps anti-HAV de classe IgM mis en évidence en Elisa. Ces anticorps, détectables dès les premiers signes cliniques, persistent deux à trois mois.

Après la guérison clinique il n'est pas nécessaire de rechercher des anticorps anti-HAV puisque l'hépatite A ne passe pas à la chronicité.

Avant de vacciner un adulte de plus de plus de 30 ans, il est recommandé de rechercher des anticorps anti-HAV totaux car, à cet âge, 75 % des adultes ont fait une forme inapparente.

La détection d'anticorps IgG anti-HAV indique une infection antérieure.

Après vaccination, il est inutile de contrôler l'immunisation par une recherche des Ac.

HÉPATITE VIRALE B (SÉRODIAGNOSTIC)

L'hépatite B (HB) est peu fréquente en France (150 nouveaux cas par an, la moitié liée à une contamination sexuelle).

Le diagnostic repose sur la détection en Elisa d'antigènes viraux ou de leurs anticorps, l'apparition des anticorps entraînant la disparition des antigènes.

L'antigène viral HBs (HBsAg) est une protéine d'enveloppe (« s » pour surface).

La présence de l'antigène HBs dans le sérum est synonyme d'infection en cours quelle soit aiguë ou chronique. La présence d'anticorps anti-HBs permet en revanche d'affirmer que l'infection est éteinte (ou que le sujet est immunisé après une vaccination).

L'antigène C est un antigène de capside (« c » pour « cœur ») qui n'est pas exprimé dans le sang. Seule la présence d'anticorps anti-c est mise en en évidence. Elle signifie que le patient a eu un contact avec le virus (un vacciné n'a pas d'anticorps anti-HBc).

L'antigène HBe, associé à la capside, n'est retrouvé dans le sang que tant que HBsAg est présent. Sa présence est corrélée avec celle de l'ADN-polymérase virale.

Hépatite aiguë

- L'antigène HBs apparaît six semaines après la contamination, deux à quatre semaines avant l'ictère.
- L'antigène HBe apparaît en même temps que l'antigène HBs.
- L'anticorps anti-HBc de type IgM apparaît peu de temps après l'antigène HBs et persiste trois mois environ. L'anticorps de type IgG apparaît en même temps et persiste quelle que soit l'évolution. Simple stigmate d'un contact avec le virus, il n'est pas pertinent pour faire le diagnostic d'hépatite aiguë.

Au total, une hépatite B aiguë se reconnaît à la présence dans le sérum de l'antigène HBS et d'anticorps anti-HBc.de clase IgM. L'ADN viral est très élevé mais la recherche de l'ADN du VHB n'est pas utile en première intention pour le diagnostic

Guérison

En cas de guérison (90 % des adultes non immunodéprimés) l'Ag HBs disparaît et fait place à des anticorps anti-HBs de classe IgM puis de classe IgG qui persistent des années après la guérison.

L'antigène HBe disparaît également remplacé par des anticorps anti-HBe qui indiquent la fin de la réplication virale.

Hépatite chronique

Une fois sur dix l'antigénémie HBs persiste au-delà de six mois : l'hépatite est devenue chronique. Le problème est alors de savoir si persiste une réplication virale.
La cytolyse hépatique ne reflète pas cette réplication mais la réaction immunitaire.
C'est la persistance de l'antigène HBe qui indique une réplication virale active (et une forte contagiosité) que confirme un taux élevé d'ADN viral (supérieur à 10^5).

Pendant une première phase de tolérance immunitaire qui dure plusieurs années, la réponse immunitaire reste faible et les lésions hépatiques discrètes.
Les marqueurs de l'activité virale sont élevés et la cytolyse (jugée sur les ALAT) modérée. L'abstention thérapeutique est la règle.

Après quelques années l'augmentation de la réponse immunitaire lymphocytaire entraîne la disparition de l'ADN viral du sérum. Cette disparition se fait au prix de lésions hépatiques fibrosantes dont il existe plusieurs classifications, la plus utilisée étant la classification METAVIR où l'activité est cotée de A0 à A3 et la fibrose de F0 à F4.
L'antigène HBs persiste encore plusieurs années. Les lésions histologiques sont celles d'une hépatite chronique.
L'évolution peut se faire vers la cirrhose et l'hépatocarcinome. Un traitement antiviral est justifié.

Parfois l'anticorps anti-HBe remplace l'antigène HBe et le conflit immunitaire s'apaise. On se trouve devant un portage chronique avec des transaminases normales, un ADN viral inférieur à 10^5, le traitement antiviral n'est pas justifié, mais une surveillance s'impose en raison du risque persistant de carcinome hépatocellulaire.

Dépistage de l'hépatite dans l'entourage

Il est nécessaire de dépister l'hépatite B (Ag HBs, Ac anti-HBc) chez les partenaires sexuels des patients atteints d'hépatite et chez les personnes vivant sous le même toit. Il faut les vacciner s'ils n'ont pas de marqueurs d'infection.

Vaccination

Chez un patient vacciné, seuls des anticorps anti-HBs sont présents.

Aussi, pour différentier patient vacciné et patient ayant un antécédent d'hépatite guérie et passée inaperçue, faut-il rechercher les anticorps anti-HBc. Seul le patient ayant fait une hépatite B a les deux types d'anticorps anti-HBs et anti-HBc.
L'efficacité d'une vaccination contre l'hépatite B est jugée sur le titre d'anticorps anti-HBs. On admet qu'un taux ≥ 10 UI/mL est protecteur.

Prévention de la contamination mère – enfant

La recherche de l'antigène HBs est obligatoire chez la femme enceinte à partir du 6e mois de grossesse. Le virus B ne provoque ni embryopathie, ni fœtopathie, mais expose l'enfant à un risque élevé d'hépatite chronique.
Si HBs est présent chez la mère, il faut injecter au nouveau-né des immunoglobulines spécifiques dans les 12 heures suivant l'accouchement, répéter l'injection un mois plus tard et pratiquer une vaccination. L'immunisation de l'enfant doit être vérifiée par le dosage des anticorps anti-HBs un mois après le rappel effectué à 1 an.

Co-infections

Lorsque l'Ag HBs est présent, il convient de rechercher systématiquement par sérologie, une infection par le virus de l'hépatite D et (avec l'accord du sujet) une infection à VIH.

HÉPATITE VIRALE C (SERODIAGNOSTIC ET RECHERCHE DE L'ARN VIRAL)

L'hépatite C (HC) se transmet habituellement par le sang, exceptionnellement par voie sexuelle. Le risque transfusionnel est devenu faible depuis 1991 mais l'hépatite C reste fréquente chez les héroïnomanes (70 % d'entre eux seraient infectés).

Sérologie

Le diagnostic d'hépatite C est porté sur la mise en évidence en Elisa d'anticorps IgG anti-CV.
Les tests actuels (de troisième génération) ont une excellente sensibilité (97 %) et une spécificité très étroite (de l'ordre de 99 %). Il est peut-être sage de les répéter pour éviter les erreurs d'échantillons mais la pratique jadis systématique d'un test analytique type RIBA en cas de réponse négative est devenue inutile.
La sensibilité des tests de troisième génération reste satisfaisante chez les hémodialysés ou les sujets infectés par le VIH, en l'absence d'immunodépression profonde.
Le génotype du VHC peut être déterminé en Elisa par la mise en évidence d'anticorps spécifiques des 6 types, tout au moins chez l'immunocompétent. La sensibilité du test est moins bonne chez les immunodéprimés.

Hépatite aiguë

L'hépatite aigue C, qui survient 5 à 4 jours après le contage, est asymptomatique dans plus de 90 % des cas. Elle est rarement reconnue à ce stade.
Au cours d'une hépatite aiguë symptomatique les anticorps anti-VHC sont recherchés par un test Elisa et l'ARN du virus par une technique moléculaire sensible (PCR), en même temps que les marqueurs des autres hépatites virales. C'est la présence de l'ARN du VHC qui permet le diagnostic d'hépatite aiguë C car elle est positive dès avant les signes cliniques alors que la séroconversion ne survient que quelques semaines plus tard.

Hépatite chronique

Les anticorps anti-VHC doivent être recherchés par un test Elisa chez tout malade ayant une hépatite chronique de cause inconnue. S'ils sont présents, l'ARN viral doit être recherché par une technique sensible.

Hidden page

HIV (DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE DE L'INFECTION À HIV) ☛ VIH

HLA (DÉTERMINATION DU PHÉNOTYPE HLA)

Les gènes du complexe majeur d'histocomptabilité ou système HLA (*Human Leukocyte Antigens*), situés sur le bras court du chromosome 6, codent pour trois types de protéines :

– les gènes des locus A, B, C codent pour des protéines dites de classe I (antigènes de classe I) portées par les membranes de toutes les cellules nucléées : HLA A (au moins 28 allèles), HLA B (au moins 47 allèles), HLA C (au moins 8 allèles) ;

– les gènes des locus DP, DQ, DR codent pour des protéines dites de classe II (antigènes de classe II) portées par certaines cellules seulement : lymphocytes B, lymphocytes T activés : HLA DP (au moins 6 allèles), HLA DQ (au moins 3 allèles), HLA DR (au moins 14 allèles) ;

– les gènes de la région classe III codent pour des protéines constituantes du complément.

Les locus étant très proches, ces gènes sont transmis en bloc (haplotype).

Chaque personne possède donc, sur ses cellules, un haplotype paternel et un haplotype maternel comportant chacun 1 allèle de chaque type de HLA.

Méthodes

Le phénotypage HLA est réservé à des laboratoires agréés qui sont les seuls à disposer des panels de cellules et des anticorps spécifiques nécessaires.

Les molécules de classe I et II sont reconnues (« typées ») sur les membranes des lymphocytes du sujet, celles de classe III dans le sérum.

Le typage des antigènes HLA de classe I (A, B, C) et des antigènes HLA DR utilise la méthode de lymphocytotoxicité.

Le typage des antigènes de classe II DQ, DP se fait par culture mixte de lymphocytes.

Les molécules de classe III sont recherchées par immunofixation après électrophorèse des fractions du complément.

Clinique

Greffes

La détermination du groupe HLA est un préalable aux transplantations : greffes d'organes ou de moelle.

Chez les donneurs non apparentés, il est très rare de trouver des haplotypes identiques à celui du futur receveur, compte tenu du très grand nombre d'allèles (plus d'une centaine) pour chaque groupe même s'il est possible d'admettre quelques différences.
Chez les frères et sœurs il est possible en revanche de trouver des donneurs identiques (deux haplotypes communs) ou semi-identiques (un haplotype commun).

Spondylarthrite ankylosante

Il y a une relation étroite entre antigène HLA B27 et spondylarthrite ankylosante, tout au moins dans la population blanche où l'antigène est présent chez 90 % des patients atteints de spondylarthrite alors qu'on ne le retrouve que dans 9 % de la population européenne.
L'intérêt de la recherche d'HLA B27 pour le diagnostic de spondylarthrite ankylosante est discuté. Cette recherche est inutile lorsque la maladie est cliniquement et radiologiquement certaine. Elle peut être utile dans les cas douteux en sachant qu'une recherche négative n'exclut pas le diagnostic.
HLA B27 n'a pas de valeur pronostique.

Autres affections

Un phénotype HLA B27 est également retrouvé avec une fréquence supérieure à celle de la population générale dans les arthrites réactionnelles (Are) associées à une conjonctivite, une cervicite ou une urétrite (80 %), les arthrites réactionnelles de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn (70 %), les rhumatismes axiaux du psoriasis (60 %).

Dans les autres affections, le typage HLA a rarement un intérêt diagnostique. On connaît les relations entre HLA B5 et maladie de Behçet, entre HLA A3, HLA B14 et hémochromatose, entre HLA DR4 et polyarthrite rhumatoïde, entre HLA B8 et dermatite herpétiforme, HLA DR3 et glomérulonéphrite extramembraneuse, HLA B14 et déficit en 21 – hydroxylase.

Hidden page

IMMUNO-ÉLECTROPHORÈSE – IMMUNOFIXATION

L'immuno-électrophorèse est une variante de l'électrophorèse permettant notamment d'identifier des immunoglobulines monoclonales, suspectées devant un pic à l'électrophorèse standard.

Technique

Une immuno-électrophorèse se réalise en deux temps :

– dans un premier temps, un liquide biologique est soumis à une électrophorèse en gel d'agarose ;
– dans un deuxième temps, les protéines ainsi séparées sont analysées à l'aide d'immun sérums, déposés dans une gouttière parallèle à l'axe de migration et diffusant vers les protéines séparées par l'électrophorèse. Au point de rencontre de l'antigène et de son anticorps, se produit un arc de précipitation qui est visualisé par une coloration spéciale.

L'immunofixation plus rapide (réponse en moins de trois heures), plus sensible, plus facile à interpréter en partie automatisable mais plus coûteuse, tend à remplacer l'immuno-électrophorèse.
Le liquide biologique à tester fait d'abord l'objet d'une électrophorèse répétée plusieurs fois (autant de fois qu'il y aura d'anticorps utilisés dans la deuxième étape). Les anticorps ne sont plus déposés dans une rigole, comme précédemment, mais ajoutés individuellement sur chaque piste de migration. La présence d'une immunoglobuline monoclonale se traduit pare une bande étroite après coloration des complexes précipités.
L'IF est particulièrement bien adaptée à l'étude des protéines monoclonales.

Valeurs usuelles

Une vingtaine de protéines peuvent ainsi être isolées dans le sérum. Les principales sont l'albumine, l'α-1-antitrypsine, l'haptoglobine, la transferrine, les immunoglobulines IgA, IgM et IgG.
En pratique, l'immunoélectrophorèse est surtout utilisée pour préciser la nature monoclonale d'une dysglobulinémie dépistée sur la présence d'un pic d'Ig à l'électrophorèse. La nature monoclonale est affirmée sur l'aspect de l'arc de précipitation, la diminution des autres Ig et surtout la présence d'une seule chaîne légère kappa ou lambda (*voir p. 232 Immunoglobines*).

IMMUNOGLOBULINES

Le sérum normal contient 12 à 18 g d'immunoglobulines (Ig), qui correspondent à la multitude d'anticorps susceptibles de réagir contre les antigènes rencontrés au cours de la vie.
Les immunoglobulines représentent un contingent important des protéines sériques et migrent en électrophorèse dans les zones bêta et gamma.
Elles sont composées de deux chaînes lourdes identiques appartenant à l'une des cinq classes (ou isotypes) alpha, mu, gamma, epsilon, delta qui définissent la *classe* de l'Ig et de deux chaînes légères identiques, soit kappa, soit lambda, qui définissent le *type* de l'Ig.
Les immunoglobulines sont sécrétées par les cellules B.
Un clone désigne toutes les cellules issues des divisions successives d'un même lymphocyte ayant acquis une spécificité immunologique. Les immunoglobulines du sérum sont les produits d'une multitude de clones. Lorsque sous des influences diverses est stimulée la production de plusieurs d'entre eux, il se forme une hypergammaglobulinémie polyclonale. Il arrive aussi qu'un seul clone prolifère : immunoglobuline monoclonale.

Valeurs usuelles dans le sérum

(On peut aussi doser les immunoglobulines dans la plupart des liquides biologiques, les sécrétions, les épanchements.)

– IgG : de 8 à 12 g/L.
– IgA : de 2 à 4 g/L.
– IgM : de 1 à 2 g/L.

L'IgE est présente en concentration inférieure au mg/L ; l'IgD est pratiquement absente du sérum.
Le nouveau-né a un taux d'IgG identique à celui d'un adulte (ses IgG sont d'origine maternelle). Il a des taux très faibles d'IgM et d'IgA produits par son propre système lymphoïde. Les IgG disparaissent progressivement, et à trois mois un nourrisson n'a plus d'IgG.
Le taux des IgG de l'adulte n'est atteint chez l'enfant que vers 3 ans ; celui des IgA vers 8 ans ; celui des IgM à la fin de la 1re année.

Immunoglobulines monoclonales

Elles sont dues à la prolifération d'un clone produisant un anticorps en quantités abondantes au point que cette immunoglobuline devient individualisable sous la forme d'un pic étroit

qui déforme la zone bêta ou gamma à l'électrophorèse. Les clones produisent en même temps des chaînes légères libres monoclonales qui passent dans les urines, constituant la protéinurie de Bence Jones (*voir p.* 64).

Myélome multiple

Le myélome multiple est une prolifération maligne d'un clone plasmocytaire. Ces cellules produisent une immunoglobuline complète de classe IgG dans la majorité des cas (60 %) ou IgA (20 %) ou incomplète sous forme de chaînes légères qui passent dans les urines (15 %).

Il se révèle par des douleurs osseuses rebelles et insomniantes. Les radiographies montrent des géodes multiples ou une déminéralisation diffuse. La prolifération plasmocytaire est reconnue par le myélogramme (avec caryotype) qui montre une infiltration de la moelle osseuse par des plasmocytes dystrophiques, supérieure à 10 % (critère mineur) ou à 30 % (critère majeur). Les autres immunoglobulines sont diminuées.

Le dosage de l'Ig monoclonale concourt au pronostic :

- un pic d'IgA inférieur à 30 g/L, un pic d'IgG inférieur à 50 g/L, une protéinurie de Bence Jones inférieure à 4 g/24 heures permettent de classer un myélome « stade I » ;
- un pic d'IgA supérieur à 50 g/L, un pic d'IgG supérieur à 70 g/L, une protéinurie de Bence Jones supérieure à 12 g/24 heures le classent « stade III ».

Les immunoglobulines sont à l'origine de complications. En raison de leur aggrégabilité elles peuvent provoquer un syndrome d'hyperviscosité sanguine nécessitant un traitement d'urgence, surtout les IgA (ou les IgG lorsqu'elles sont très abondantes). Leurs chaînes légères peuvent se déposer dans les tissus, former de la substance amyloïde, provoquer une insuffisance rénale par précipitation intratubulaire.

Maladie de Waldenström

Dans cette maladie, qui se révèle chez l'homme de plus de 60 ans par une anémie hémolytique à agglutinines froides, ou une accélération isolée de la VS > 100 mm ou un syndrome d'hyperviscosité sanguine, et que caractérise une prolifération lymphoplasmocytaire, ganglionnaire splénique et médullaire, se trouve dans le sérum une immunoglobuline monoclonale de type IgM à une concentration dépassant habituellement 10 g/L. Cette IgM est le plus souvent à chaînes légères kappa.

Immunoglobulines monoclonales dites bénignes

La présence d'une immunoglobuline monoclonale n'est pas synonyme de malignité du clone lymphocytaire. La plus grande sensibilité des méthodes de détection actuelles (10 fois celle de l'immuno-électrophorèse classique) a multiplié les découvertes d'immunoglobulines monoclonales « bénignes ».

Elles sont généralement peu augmentées (IgG inférieures à 20 g/L, IgA inférieures à 10 g/L). Les autres immunoglobulines polyclonales sériques sont normales ou peu diminuées.

Elles accompagnent des cancers, des infections biliaires, urinaires ou pulmonaires, des hépatites chroniques ou des connectivites.

Elles peuvent aussi être isolées, chez des sujets âgés de plus de 50 ans dont la vitesse de sédimentation est élevée. Aucun marqueur prédictif de leur évolution vers une gammapathie maligne n'a été, jusqu'ici, identifié. Le risque d'évolution vers un myélome multiple serait d'environ 1 % par an. Certaines se compliquent d'amylose.

Propriétés de certaines immunoglobulines monoclonales

Une IgG monoclonale peut :

– être cryoprécipitable (*voir p. 130 Cryoglobulines*) ;
– avoir une activité anticorps dirigée contre l'antigène I des érythrocytes (*voir p. 15 Agglutinines et p. 113 Coombs*) ;
– avoir une activité antimyéline et provoquer une neuropathie périphérique (c'est le cas dans le myélome) ;
– reconnaître des antigènes phospholipidiques (*voir p. 49 Anticorps antiphospholipides*).

IMMUNOGLOBULINES E (IgE) TOTALES

Les IgE (E pour érythème) sont des protéines impliquées dans la réaction allergique. Elles sont élevées chez les patients atteints d'une hypersensibilité de type I et cette élévation constitue l'un des éléments du terrain atopique.

Valeurs usuelles

Les IgE circulantes sont dosées généralement en Elisa mais beaucoup d'autres méthodes sont utilisables. Leur concentration est très faible (moins de 0,35 mg/L chez l'adulte).
À la différence des autres immunoglobulines, les résultats sont exprimés en unités internationales (1 UI/mL correspond à 2,4 ng/mL).
Chez l'adulte : moins de 150 UI/mL.
Chez l'enfant les valeurs augmentent avec l'âge. À titre indicatif (car les valeurs varient d'un laboratoire à l'autre) :

Âge de l'enfant	Valeur usuelle (UI/mL)
6 mois	10
1 an	20
2 ans	40
4 ans	80
6 ans	100
10 ans	150

Chez un même sujet, les concentrations connaissent d'importantes variations, en fonction de l'exposition circannuelle aux allergènes et des prises médicamenteuses.

Clinique

On ne connaît pas d'hypo-immunoglobulinémie E même en cas de déficits immunitaires humoraux globaux ou combinés sévères.

Allergie

Une élévation des IgE « totales » (non spécifiques) traduit généralement une allergie mais elle est difficile à interpréter, car il existe aussi bien dans la population générale que chez les allergiques de bons et des mauvais répondeurs génétiquement déterminés.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

INFECTION À VIH ☛ VOIR VIH (VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE)

INFLAMMATION (MARQUEURS DE L')

Plusieurs glycoprotéines sont synthétisées par le foie à la phase aiguë de l'inflammation : la céruloplasmine, la C-réactive protéine, le fibrinogène, l'haptoglobine, l'orosomucoïde.
Elles ont toutes une demi-vie courte de 1 à 4 jours de sorte que leur dosage permet de suivre l'évolution du syndrome inflammatoire.
On distingue :

– des protéines d'apparition précoce : C-réactive protéine, orosomucoïde ;
– des protéines plus tardives (2 à 4 jours) : fibrinogène, haptoglobine.

Le dosage de la CRP (*voir p. 123*) dont la synthèse dépend de l'interleukine 6 est aujourd'hui le plus pratiqué.
En revanche le « profil protéique » n'apporte pas de renseignement supplémentaire et a l'inconvénient d'être coûteux. « Il n'y a pas lieu de le demander chez un patient asymptomatique, sans antécédents pathologiques ou facteurs de risque particuliers, sans signes d'appel évocateurs et dont l'examen clinique est normal ». (Anaes)

Principales protéines de l'inflammation

Protéine	Valeurs usuelles (g/L)	Délai d'apparition (heure)
CRP	< 0,015	2 à 4
Orosomucoïde	0,5 à 1,5	24
Haptoglobine	0,5 à 1,5	24
Fibrinogène	2 à 4	> 48
α_1 antitrypsine	1,5 à 3	> 48
Ferritine	30 à 280 µg/L	> 48

INHIBITEUR DE LA C1-ESTÉRASE (C1-INH)

Le déficit héréditaire en inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) est responsable de l'œdème angioneurotique héréditaire. En son absence la voie classique du complément est activée à l'occasion de causes diverses (extractions dentaires, efforts physiques, émotions), ce qui entraîne une consommation de C4, de C2 et la libération de fragments vasoactifs responsables de la formation d'œdèmes sous-cutanés et des muqueuses.
La maladie, qui se traduit par des œdèmes à répétition sous-cutanés et sous-muqueux ainsi que par des crises douloureuses abdominales, est redoutable en raison du risque d'œdème mortel de la glotte qu'elle comporte.

Valeurs usuelles

Données par le laboratoire : 180 mg/L en moyenne (certains laboratoires expriment les résultats en % de leur normale).

Valeurs pathologiques

Le C1-INH est inférieur à 20 % de sa valeur normale dans 85 % des cas d'œdème angioneurotique héréditaire.
Les cas où il demeure normal voire augmenté (15 % des malades) sont dus à un déficit fonctionnel et ne peuvent être mis en évidence que par un dosage fonctionnel utilisant un excès du facteur enzymatique (C1r) qui déclenche l'activation de la C1 estérase.

INHIBITEURS DE LA COAGULATION (ANTITHROMBINE, PROTÉINE C, PROTÉINE S, FACTEUR V LEIDEN)

La thrombose veineuse, une maladie fréquente, grave en raison du risque d'embolie pulmonaire qu'elle fait courir, est favorisée par l'âge, l'immobilisation, le *post-partum*, la chirurgie, le syndrome des antiphospholipides, les cancers, et par des facteurs génétiques de prédisposition aux thromboses, regroupés sous le terme de thrombophilie.

La plupart de ces facteurs sont autosomiques dominants.

Ils sont inégalement répartis dans la population générale ; certains sont rares comme les déficits en antithrombine (AT), en protéine C, en protéine S, (moins de 1 ‰), d'autres fréquents comme le facteur V Leiden (5 à 7 %).

Le risque thrombogène qu'ils représentent est inégal. Il est faible pour un facteur V Leiden hétérozyote, important pour un déficit en AT, fort pour l'association déficit en antithrombine et en protéine C ou S ou un déficit en protéine C et protéine S.

Recherche d'une thrombophilie biologique
Indiqué si : – Thrombose veineuse profonde avant 45 ans – Thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (cancer, chirurgie) – Thrombose veineuse superficielle récidivante – Contraception ou première grossesse chez une femme ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie plumonaire avant 50 ans
Inutile en cas de : – Thrombose veineuse profonde après 50 ans avec facteurs favorisants – Contraception orale en l'absence d'antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde

Cette recherche doit être la plus complète possible. Elle comporte habituellement le dosage dans un premier temps, sur le même prélèvement, de l'antithrombine, de la protéine C, de la protéine S ainsi que la recherche d'une résistance à la protéine C activée (RPCa). Dans un second temps le biologiste recherchera la mutation G20210A du gène de la prothrombine et la mutation du facteur V de Leiden.

Ces examens doivent être réalisés loin d'un accident thromboembolique et de tout traitement anticoagulant.

La découverte d'une thrombophilie biologique ne modifie pas les modalités du traitement anticoagulant.

Se souvenir que les deux tiers des patients ayant une histoire familiale de thrombose veineuse n'ont aucune anomalie biologique détectable.

Antithrombine : voir p. 57. Protéine C : voir p. 345. Protéine S : voir p. 349. Résistance à la protéine C activée : voir p. 347

Hidden page

courte). Le premier contrôle a lieu à la 48e heure pour les AVK à demi-vie brève, à la 72e heure pour les autres.

– Les ajustements se font par 1/4 de comprimé en fonction des résultats des examens pratiqués deux fois par semaine jusqu'à obtention d'un équilibre thérapeutique, confirmé par deux dosages consécutifs. Ils sont ensuite effectués toutes les semaines, puis tous les mois.
– Lorsque le traitement par un AVK succède à une héparinothérapie, celle-ci doit être poursuivie, associée aux AVK, jusqu'à ce que l'INR souhaité soit obtenu.
– Les AVK peuvent être débutés dès le second jour d'un traitement par l'héparine. L'héparine doit être administrée à pleine dose pendant au moins le temps nécessaire à l'action des AVK (48 heures en moyenne), puis à 1/2 dose sous contrôle du TCA et éventuellement de l'héparinémie. En pratique les deux traitements doivent être associés au moins quatre jours.
– Il est inutile – contrairement à une idée reçue – d'arrêter les AVK en diminuant progressivement les doses. Lorsque les AVK sont arrêtés brutalement, leurs effets s'épuisent progressivement.
– Les résistances aux AVK sont très rares. Aussi en cas d'échec, on doit s'assurer, avant de changer de traitement, que le médicament est bien pris, qu'il est bien absorbé, que l'alimentation n'est pas trop riche en vitamine K (contenue dans les épinards, les choux, choux-fleurs et brocolis, le foie de porc).

Remarque

Les ISI des différents réactifs commercialisés sont compris entre 1 et 2 ; plus la thromboplastine se rapproche de celle de référence, plus son ISI se rapproche de 1 ; comme l'ISI se trouve en exposant dans la formule, plus l'ISI est élevé, plus les INR varient plus amplement que les TP. Il est recommandé d'utiliser un réactif, dont l'ISI est proche de 1.

IODURIE

L'iode apporté par l'alimentation est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. La mesure de l'iodurie permet de détecter surcharges (médicamenteuses) et carences (chez la femme enceinte).

Valeurs usuelles

100 à 300 µg/24 heures, soit entre 800 et 2 500 nmol/24 h.

Facteurs de conversion :

– µg × 7,87 = nmol

– nmol × 0,127 = µg

On peut aussi doser l'iodémie totale (en moyenne de 40 à 100 µg/L, soit de 300 à 820 nmol/L).

Intérêt

En cas de fixation faible ou nulle de l'iode radioactif par la thyroïde et scintigraphie blanche, une surcharge iodée est suspectée (hormones thyroïdiennes, amiodarone, produits de contraste, etc.). Le dosage de l'iodurie permet de l'affirmer.

Chez la femme enceinte, les besoins en iode augmentent. Une carence relative est susceptible de favoriser le développement d'un goitre chez la mère et d'une hypothyroïdie chez le fœtus. Une iodurie inférieure à 100 µg peut conduire à prescrire une supplémentation iodée.

INSULINE

L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante.

Son dosage dans le plasma, surtout usité dans l'étude des hypoglycémies, peut être effectué à l'état basal ou au cours d'épreuves de stimulation.

Précautions de prélèvement

10 mL de sang prélevé au laboratoire sur EDTA, rapidement centrifugé puis congelé.

Les diabétiques traités par l'insuline (même humaine) peuvent développer des anticorps anti-insuline, qui perturbent le dosage de l'insuline totale sérique.

Dans ce cas il convient de doser l'insuline libre, en la séparant de son anticorps par précipitation et en la mesurant dans le surnageant.

Valeurs usuelles

– De 10 à 20 mUI/L (de 0,4 à 0,8 µg/L).

– De 60 à 120 mUI/L entre la 30e et la 60e minute d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Clinique

Diabète sucré

Dans le diabète sucré insulinodépendant (type 1) le taux basal de l'insuline est diminué ou très bas et n'augmente pas après stimulation par le glucose (hyperglycémie provoquée HGPO).

Dans le diabète non insulinodépendant (type 2) le taux de base de l'insuline est normal ou élevé.

En pratique clinique, le dosage de l'insulinémie est inutile pour le diagnostic des diabètes communs. Il n'est utilisé que dans le cadre de protocoles de recherche.

Hypoglycémies

Dans les hypoglycémies organiques par insulinome (nésidioblastome) ou hyperplasie (nésidioblastose) l'insulinémie reste normale ou peu abaissée. Le rapport glycémie (en mg/dL)/insulinémie (en µU/mL) s'élève. C'est ainsi qu'une insulinémie supérieure à

Hidden page

Hidden page

Le calcul du trou anionique est d'un grand intérêt en cas d'acidose métabolique (*voir p. 65 Bicarbonates*). Il permet en effet de distinguer les acidoses métaboliques à trou anionique augmenté ou normochlorémiques et les alcaloses métaboliques à trou anionique normal dites hyperchlorémiques.

Les acidoses normochlorémiques sont les plus fréquentes et les plus urgentes.

- acidose des insuffisances rénales chroniques évoluées avec clairance de la créatinine < 10 mL/min ;
- acidocétose diabétique, acidose lactique ;
- acidose des intoxications aiguës par les salicylates ou l'éthylène-glycol.

Les acidoses hyperchlorémiques sont plus rares :

- acidoses par pertes digestives de bicarbonates au cours des diarrhées chroniques ;
- acidoses tubulaires rénales proximales (isolées ou dans le cadre d'un syndrome de Fanconi) ou distales avec ou sans hyperkaliémie.

La diminution du trou anionique est très rare et n'a pas grand intérêt sémiologique. Elle s'observe :

- en cas d'augmentation des cations indosés comme dans l'intoxication massive par le lithium (avec lithémie > 3 ou 4 mmol/L) ;
- en cas de réduction des anions indosés comme dans les très grandes hypoalbuminémies (cirrhoses, syndrome néphrotique, dénutritions sévères).

Osmolarité plasmatique

L'osmolalité plasmatique est due essentiellement aux électrolytes, au glucose et à l'urée.

La pression osmotique du plasma peut être mesurée par cryoscopie.

On peut aussi la calculer :

- soit à partir du taux des cations exprimé en mmol/L :

$$\text{pression osmotique (en mOsm)} = (Na^+ + K^+) \times 2 \text{ ;}$$

- soit à partir des valeurs de la natrémie, de la glycémie et de l'urée si ces dernières sont élevées :

$$\text{pression osmotique} = \text{natrémie} \times 2 + \text{glycémie} + \text{urée}$$

En effet, en vertu des règles de l'électroneutralité, le nombre d'anions est égal à celui des cations et l'osmolalité plasmatique est égale approximativement à deux fois la natrémie.

L'osmolalité mesurée est évidemment différente de l'osmolalité calculée. La différence est parfois qualifiée de trou osmolaire.

Hidden page

Hidden page

Natriurie

La quantité de sodium excrétée par jour dans les urines correspond approximativement à la quantité de sodium ingérée par jour, soit environ 100 à 200 mmol/24 h, les sorties extra-urinaires par voie digestive (0,5 à 5 mmol/24 h) et par la sueur (15 à 20 mmol/24 h) étant très faibles.

En présence d'une rétention d'eau avec hyponatrémie, la natriurèse est conservée lorsque le pouvoir de dilution des urines est perdu (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ; la natriurèse est effondrée dans les autres cas.

La détermination de la natriurèse est intéressante pour apprécier le suivi d'un régime hyposodé ; la natriurèse doit être basse (1 g de Cl^- correspond à 17 mmol de NaCl).

Kaliurie

En pratique courante la kaliurèse n'est mesurée que pour rechercher la cause d'une hypokaliémie.

Une excrétion urinaire de potassium inférieure à 10 mmol/24 h suggère une perte extrarénale par diarrhées ou vomissements répétés.

Une excrétion de plus de 20 mmol/24 h oriente vers des pertes urinaires (diurétiques).

Rapport Na/K urinaire

Dans l'insuffisance rénale fonctionnelle qui est liée en général à une hypovolémie par fuite sodée (vomissements, diarrhées, déshydratation extracellulaire), la natriurèse est basse et l'excrétion du potassium est conservée. Le rapport Na/K est inférieur à 1.

Ce rapport Na/K urinaire peut être aussi inférieur à 1 dans les hyperaldostéronismes primaires (syndrome de Conn) ou les régimes désodés.

Dans l'insuffisance rénale aiguë organique (néphropathie tubulo-interstitielle aiguë) la natriurèse est élevée et le rapport Na/K est supérieur à 1.

ISONIAZIDE

La vitesse d'acétylation de l'isoniazide (INH) fait l'objet de grandes variations individuelles. Or, c'est d'elle que dépend la quantité d'acétyl-isoniazide formé, un métabolite inactif et hépatotoxique.

Le dosage plasmatique de l'INH permet d'adapter la posologie en fonction des facultés d'acétylation du patient.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur anticoagulant, trois heures après la prise d'isoniazide. Centrifuger et doser le plus rapidement possible.

Résultats

Le laboratoire classe le malade en acétyleur rapide ou lent.

Il précise la dose quotidienne d'INH souhaitable pour obtenir une concentration sérique optimale, thérapeutique et non toxique (entre 1 et 2 mg/L).

Hidden page

Clinique

L'augmentation des fractions LDH1 et LDH2 s'observe dans l'infarctus du myocarde.
L'augmentation des fractions LDH2, LDH3, LDH4 est généralement associée à des lymphomes.
L'augmentation de la fraction LDH5 se rencontre dans les affections musculaires ou cancéreuses.

Affections douloureuses thoraciques

Les LDH sont surtout mesurées en cas d'affections douloureuses thoraciques.

– Dans l'infarctus du myocarde, elles s'élèvent après les CPK dans les 24 premières heures, atteignant leur maximum au 3e jour, ne se normalisant qu'au 10e jour. Leur principal intérêt est donc le diagnostic tardif après la 24e-48e heure, lorsque les CPK sont revenues à la normale (les troponines, il est vrai, plus spécifiques et plus précoces, sont détectées dans le sérum jusqu'au 10e jour de l'infarctus).
– Dans l'embolie pulmonaire, l'élévation des LDH contraste avec des CK restées normales.

Maladies musculaires

Les LDH sont augmentées, ainsi que d'autres enzymes musculaires, CPK, aldolases, transaminases, dans les myopathies inflammatoires, polymyosite et dermatomyosite et dans la dystrophie musculaire de Duchenne (avec pour particularité l'absence de LDH5).

Autres affections

Les LDH sont augmentées :

– dans les anémies hémolytiques intravasculaires (les iso-enzymes 1 et 2 sont très abondantes dans le globule rouge) ;
– dans les hépatites où leur élévation est parallèle à celle des transaminases ;
– dans les lymphomes (20 à 60 % des cas), les cancers du sein, de la prostate ou du tube digestif, sans avoir pour autant de valeur pour le diagnostic ou la surveillance de ces tumeurs.

Hidden page

LATEX (TEST AU) ☛ FACTEUR RHUMATOÏDE

LAVAGE BRONCHO-ALVÉOLAIRE (LBA)

Le lavage broncho-alvéolaire (LBA) a pour objet de recueillir des cellules, des protéines, des agents infectieux, des particules minérales, susceptibles de se trouver dans les alvéoles pulmonaires. C'est une sorte de « biopsie biologique » très utilisée en pneumologie.

Technique

Le lavage broncho-alvéolaire s'effectue au cours d'une fibroscopie bronchique.
On injecte dans un segment pulmonaire, lobe moyen ou lingula en général, de 100 à 300 mL de sérum physiologique stérile et tiède par fractions de 20 à 50 mL, puis on le récupère par aspiration douce.
Le recueil s'effectue par l'intermédiaire d'un piège à sécrétions sur des tubes plastiques siliconés stériles.
Le liquide recueilli est clair chez les non-fumeurs, brunâtre chez les fumeurs, hémorragique au cours de certaines pneumonies, lactescent en cas de protéinose alvéolaire.
Après centrifugation, le culot cellulaire est examiné ; les cellules sont comptées et identifiées et, si nécessaire, une étude microbiologique est réalisée.
Des particules inorganiques peuvent être recherchées en microscopie optique et électronique (corps asbestosiques, particules minérales fibreuses et non fibreuses).
On peut doser dans le surnageant de l'albumine des immunoglobulines, des enzymes, des marqueurs tumoraux, des prostaglandines, etc.

Contre-indications

Le LBA entraîne une chute transitoire du VEMS et du débit expiratoire de pointe. Il provoque une hypoxie modérée.
Il est de règle de s'abstenir de cet examen chez les patients ayant :
- un VEMS < 1 L ;
- une PaO_2 < 60 torrs ;
- une $PaCO_2$ > 50 torrs ;
- ou souffrant d'insuffisance cardiaque.

L'existence d'une bronchite aiguë n'est pas gênante, mais elle rend ininterprétables les résultats obtenus. L'examen doit donc être différé.

Tumeurs

Le LBA retrouve parfois des cellules tumorales cancéreuses ou lymphomateuses.

Asbestoses

Le LBA permet de détecter la présence de particules minérales témoignant d'une exposition à l'amiante (corps ferrugineux), à la silice (particules biréfringentes intramacrophagiques), au fer, au talc, etc.

Elles seront ensuite identifiées par microcospie électronique ou par microdiffraction.

Pneumonies interstitielles

Devant une pneumopathie interstitielle diffuse, le LBA qui explore le « poumon profond » apporte de précieux éléments d'orientation.

Un liquide de lavage riche en lymphocytes (plus de 10 %, souvent 20 ou 30 %) témoigne d'une granulomatose alvéolaire. Une granulomatose alvéolaire fait discuter d'abord une sarcoïdose surtout s'il existe une augmentation des CD4, plus rarement une alvéolite allergique extrinsèque (maladie des éleveurs d'oiseaux, poumon du fermier).

Un liquide riche en polynucléaires (plus de 5 % de neutrocytes) témoignant d'une alvéolite neutrophile évoque avant tout une fibrose pulmonaire, qu'elle soit primitive ou secondaire, ou localisation pulmonaire d'une connectivite (sclérodermie, polyarthrite rhumatoïde, Sharp, etc.).

Une alvéolite éosinophile, reconnue sur la présence de plus de 2 % d'éosinophiles, évoque un asthme, une angéite de Churg et Strauss.

Une augmentation du pourcentage des neutrophiles, des éosinophiles et des lymphocytes (« alvéolite panachée ») suggère le diagnostic d'histiocytose X que confirme la présence de plus de 5 % d'histiocytes anormaux marqués en immunofluorescence par les anticorps anti-CD1.

Principales alvéolites

Alvéolites lymphocytaires – Sarcoïdose (CD4) – Pneumonie d'hypersensibilité (CD8) – Silicose – Sjögren – Lymphome	Alvéolites neutrophiles – Fibrose interstitielle diffuse primitive – Connectivites (PR, Sharp, sclérodermie) – Asbestose, sidérose – Pneumonie iatrogène
Alvéolites éosinophiles – Churg et Strauss – Maladie de Carrington	Alvéolites panachées – Histiocytose X – Tuberculose

Hidden page

LDH ☛ LACTICO-DÉSHYDROGÉNASE (LDH)

LEPTOSPIROSES (SÉRODIAGNOSTIC)

La mise en évidence de leptospires dans le sang ou le LCR pendant les cinq premiers jours, puis dans les urines à partir du 12e jour et jusqu'à la fin de la troisième semaine, est possible mais difficile. Il faut cultiver sur des milieux spéciaux où la croissance des spirochètes est lente (10 à 60 jours) et examiner régulièrement les cultures pour y rechercher des leptospires au microscope à fond noir, et en immunofluorescence.

Aussi s'adresse-t-on en pratique au diagnostic sérologique, positif à partir du 12e jour. Il comporte une réaction de dépistage non spécifique et une réaction de référence dite *Micro Agglutination Test* ou MAT.
La réaction de dépistage utilise un antigène de groupe et détecte les anticorps du genre leptospire par macro-agglutination sur lame ou en Elisa.

Si la réaction de dépistage est positive il faut avoir recours au MAT qui permet le diagnostic du sérotype.
C'est une réaction « d'agglutination lyse » qui consiste à mettre au contact de dilutions du sérum du malade, une batterie d'antigènes provenant d'une vingtaine de souches de référence. L'agglutination des leptospires est appréciée au microscope à fond noir.
Il s'agit d'une méthode délicate réservée à quelques laboratoires (en pratique : Centre national des leptospires – Institut Pasteur de Paris).
La réaction est positive si l'agglutination et la lyse persistent à des dilutions supérieures à 1/100. Elle reste positive à un taux résiduel pendant des années.

Hidden page

Hidden page

LIPASE

Enzyme hydrolysant les esters des triglycérides, la lipase n'est sécrétée que par le pancréas. Sa libération en grande quantité dans le sérum est donc spécifique d'une atteinte pancréatique.

Valeurs usuelles

Variables selon les techniques ; les faire préciser au laboratoire.
En général : moins de 160 U/L.

Clinique

La lipasémie est augmentée (exiger un triplement des valeurs de base) dans les pancréatites aiguës. Cette augmentation est parallèle à celle de l'amylasémie mais beaucoup plus spécifique et plus durable de sorte que pour porter le diagnostic de pancréatite aiguë il suffit de deux critères : les douleurs abdominales et la lipasémie supérieure au triple de la normale.
À la différence de l'amylasémie, la lipasémie reste normale en cas de parotidite.

LIPIDES DANS LES SELLES (DOSAGE)

Le dosage des graisses fécales permet de reconnaître une stéatorrhée.

Méthode

Les graisses neutres sont dosées dans les selles des 24 heures, les trois derniers jours d'une charge alimentaire de 100 g de lipides par 24 heures (le double d'un régime normal) pendant six jours.

Valeurs usuelles

La stéatorrhée est définie par un poids de graisses fécales supérieur à 6 g par 24 heures.

Clinique

Une stéatorrhée est due soit à une maldigestion des graisses soit à une malabsorption.

Maldigestions

Les maldigestions sont provoquées soit par une insuffisance de sécrétion exocrine du pancréas (défaut de transformation des triglycérides en acides gras par les lipases pancréatiques), soit par une insuffisance en sels biliaires (défaut de solubilisation des acides gras).
L'insuffisance pancréatique est liée à une pancréatique chronique, un cancer du pancréas, une résection pancréatique.
L'insuffisance en sels biliaires est due à une cholestase prolongée quelle qu'en soit la cause, à une maladie de l'iléon siège de la réabsorption des sels biliaires.

Malabsorptions

Les principales causes de malabsorption sont les atrophies villositaires, cause de loin la plus fréquente (*maladie cœliaque*), les pullulations microbiennes entériques, les résections étendues du grêle (grêle court), les infections ou inflammations étendues du grêle (maladie de Crohn, tuberculose ou maladie de Whipple), la maladie des chaînes lourdes alpha (*voir p. 226 Immunoglobulines et p. 225 Immuno-électrophorèse*).
La maladie cœliaque est une maladie auto-immune qui se développe chez les patients HLA DQ2 ou DQ8 (95 % des cas), par intolérance aux protéines du gluten (blé, seigle, orge). Elle se traduit par un syndrome de malabsorption clinique et/ou biologique, une atrophie villositaire. Des anticorps anti-endomysium de type IgA sont présents dans le sérum (*voir p. 50*). Elle régresse après un régime sans gluten strict.

LIPOPROTÉINES SÉRIQUES (ÉLECTROPHORÈSE DES) OU LIPOPROTÉINOGRAMME

L'électrophorèse permet de séparer les différentes fractions lipoprotéiniques du sang. Les HDL, les plus riches en protéines, migrent le plus loin, les chylomicrons, les plus pauvres en protéines, restent près de la ligne de départ.

L'électrophorèse peut se faire soit sur acétate de cellulose (technique peu recommandée), soit mieux sur gel d'agarose (technique la plus utilisée), ou d'acrylamide (qui sépare les particules selon leur taille indépendamment de leur charge). Après migration une coloration spécifique est appliquée.

Valeurs usuelles

En électrophorèse sur agarose, on trouve successivement, dans le sens de la migration électrophorétique, trois bandes ; celle des bêta-lipoprotéines ou LDL, celle des pré-bêtalipoproteines ou VLDL, étroite et faiblement colorée, et, la plus éloignée et la plus large, celle des alpha-lipoprotéines ou HDL.

Clinique

L'électrophorèse des lipoprotéines a permis à Frederickson de classer les hyperlipidémies primaires génétiquement déterminées en cinq groupes. Cette classification est toujours adoptée.

– Le type I (très rare), ou hyperchylomicronémie ou hyperlipémie dépendante des graisses, est caractérisé par une large bande de chylomicrons (normalement absents d'un sérum à jeun) et une diminution des autres lipoprotéines. La maladie, de transmission autosomique récessive, est due à un déficit en lipoprotéine-lipase. Elle se caractérise par une xanthomatose cutanée et des poussées de pancréatite.

– Le type II (fréquent) ou hypercholestérolémie essentielle est défini par l'augmentation des LDL. On en distingue deux types : IIa (hypercholestérolémie pure) et IIb (hypercholestérolémie + hypertriglycéridémie). Le type IIa ou hypercholestérolémie familiale à transmission autosomique dominante monogénique est liée, dans la majorité des cas, à une anomalie du gène du récepteur des LDL qui le rend incapable d'assurer la captation cellulaire des LDL. La maladie se traduit par une xanthomatose tendineuse et une athérosclérose très précoce dans les formes majeures par une athérosclérose dans les formes mineures (*voir p. 101 Cholestérol*).

Hidden page

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN

Prélevé par ponction lombaire entre L3-L4 ou L4-L5, le liquide céphalo-rachidien (LCR) est étudié quant à son aspect, sa composition chimique, sa cytologie, sa bactériologie.

Précautions de prélèvement

3 mL de LCR recueillis dans trois tubes suffisent à la plupart des examens. Les tubes doivent être acheminés immédiatement au laboratoire (près de la moitié des polynucléaires sont détruits dans les deux heures) à l'abri du froid (nocif pour certaines espèces bactériennes comme les méningocoques).

Valeurs usuelles

Aspect

Le LCR est normalement clair, « eau de roche ».

Composition chimique

La composition du LCR est différente de celle du plasma. Les deux principales différences sont la concentration en protéines nettement abaissée (0,20 à 0,40 g/L) et la glycorachie (la moitié de celle du plasma soit de 2,2 à 3,8 mmol/l (0,40 g à 0,70 g/L).

Les protéines : 0,20 à 0,40 g/L comprennent :

- albumine : 45 à 70 % ;
- alpha 1-globulines : 2 à 7 % ;
- alpha 2-globulines : 2 à 7 % ;
- bêta 1-globulines : 5 à 15 % ;
- bêta 2-globulines : 1,5 à 11 % ;
- gammaglobulines : 5 à 15 %.

Cytobactériologie

Le LCR normal est stérile et contient 1 à 2 éléments par µL (en général des lymphocytes). Il n'y a pas d'hématies.

Examen biochimique

La glycorachie et la protéinorachie sont systématiquement dosées.

Anomalies de la glycorachie

- La glycorachie est abaissée (moins de 0,40 g/L) dans toutes les méningites purulentes et puriformes aseptiques.
- Parmi les méningites à liquide clair, seules la méningite tuberculeuse, les méningites à levures ou à *Listeria* abaissent la glycorachie.

Anomalies de la protéinorachie

- L'hyperprotéinorachie est isolée sans élévation des éléments cellulaires (« dissociation albumino-cytologique ») dessous des compressions médullaires, dans les polyradiculonévrites type Guillain-Barré, au cours du diabète. Dans la polyradiculonévrite aiguë type Guillain-Barré, qui est due à une démyélinisation proximale des nerfs périphériques, de gravité variable (de la parésie des membres inférieurs à la tétraplégie avec paralysies respiratoires), la protéinorachie est toujours élevée, du moins à la phase d'extension maximale des paralysies, pouvant dépasser 1 voire 2 g/L tandis que le nombre de cellules reste inférieur 0 10/µL.
- L'hyperprotéinorachie est associée à une augmentation des éléments cellulaires dans les hémorragies méningées ou cérébro-méningées, dans les méningites qu'elles soient purulentes, puriformes ou lymphocytaires.
- Dans la sclérose en plaques, les protides restent normaux ou en tout cas inférieurs à 0,7 g/L, mais avec une synthèse intrathécale d'IgG. Celle-ci est mise en évidence par le calcul du quotient IgG, c'est-à-dire le rapport IgG du LCR et du sérum, l'albumine du LCR et l'albumine du sérum. Les immunoglobulines G du LCR ont une distribution oligoclonale.

Examen cytobactériologique

La numération des éléments est effectuée dans une cellule de Nageotte ou une cellule de Malassez, la formule leucocytaire, après cyto-centrifugation et coloration de May-Grünwald-Giemsa ou éosine-bleu de méthylène.

La coloration de Gram, étape essentielle, permet de préciser la présence éventuelle de bactéries, et leur aspect (cocci ou bacilles, Gram positif ou négatif). Ses performances dépendent de

la densité bactérienne, variable selon l'espèce en cause, et l'existence ou non d'une antibiothérapie préalable.

L'examen à l'état frais « à l'encre de Chine » permet la mise en évidence de la capsule de *Cryptococcus neoformans*.

Enfin le liquide est ensemencé systématiquement sur des milieux de culture adéquats.

Méningites purulentes

En cas de méningite bactérienne, le liquide est trouble et contient un nombre élevé d'éléments : de 150 à plusieurs milliers, composés dans leur majorité de polynucléaires altérés. La présence de bactéries extra ou intracellulaires peut être visible sur le frottis ou mise en évidence par culture : *Nesseria meningitidis et Streptococcus pneumoniae* chez l'adulte et l'enfant de plus de 5 ans, h*aemophilus influenzae* chez l'enfant de « 3 mois à 3 ans », *Escherichia coli* et *Listeria monocytogenes* chez le nourrisson. Lorsque l'examen direct et les cultures sont négatifs, on peut chercher dans le LCR des antigènes microbiens solubles.

Méningites à liquide clair

En cas de méningite à liquide clair, le nombre des éléments (en majorité des lymphocytes) varie d'une dizaine à plusieurs centaines.

Dans la tuberculose méningée il est peu élevé (moins de 200). Les cultures mettent en évidence des BK après deux ou trois semaines de culture. La recherche par PCR de l'ADN bactérien donne des résultats plus rapidement.

Lorsqu'il s'agit de méningite virale les cultures restent négatives, mais une production intrathécale d'anticorps spécifiques (méningite herpétique) peut être mise en évidence dans certains cas.

Lorsque le LCR est panaché contenant plus de 10 éléments/µL avec une égalité polynucléaires/lymphocytes, une protéinorachie et une glycorachie normales il faut évoquer une listériose, une méningite au début (lymphocytaire ou purulente), un abcès cérébral.

Hémorragies méningées

Un liquide sanglant est le fait des hémorragies méningées. Aujourd'hui ce diagnostic n'est plus porté par l'examen du LCR (dangereux), mais par l'examen tomodensitométrique.

La présence de sang dans le LCR peut également résulter d'une piqûre vasculaire. Dans ce cas les hématies sont intactes et non crénelées, et le rapport entre leucocytes et hématies est de type plasmatique, c'est-à-dire de 1 à 2 leucocytes pour 1 000 hématies.

Hidden page

LIQUIDE PLEURAL

Le diagnostic étiologique des épanchements pleuraux se fonde sur l'examen chimique, cytologique et bactériologique du liquide retiré par ponction.

Aspect

Le liquide pleural peut être clair ou citrin, hémorragique (hématique si le taux des hématies est > 10 000/µL, sanglant s'il est > 100 000/µL), puriforme ou purulent s'il existe des polynucléaires altérés, lactescent (chyliforme riche en cholestérol, avec des lipides < 3 g/L, chyleux riche en triglycérides avec des lipides > 5 g/L), chocolat (amibiase) visqueux (mésothéliome).

Chimie

Le dosage des protides permet d'opposer les exsudats où la concentration des protides est > 30 g/L et les transsudats où elle est < 30 g/L.

Cette distinction n'est pas toujours fondée et, aujourd'hui, des critères plus stricts sont exigés, fondés sur la comparaison du taux des protides et des LDH dans le sérum et dans le liquide pleural.

La distinction entre transsudat et exsudat se fait sur les critères de Light :

Critère	**Transsudat**	**Exsudat**
Protéines	< 30 g/L	> 30 g/L
Rapport Protéines plèv/Protéines séru	≤ 0,5	≥ 0,5
LDH de la plèvre	≤ 2/3 valeurs sériques Nles	> 2/3 valeurs sériques Nles
Rapport LDH plèvre/LDH sérum	≤ 0,6	> 0,6

Le dosage des LDH, du glucose, la mesure du pH ont été proposés pour faire la preuve d'une infection du liquide pleural dans le cadre des pleurésies parapneumoniques.

Un pH pleural < 7,1 (ou, en cas d'acidose < 0,3 à celui du sang artériel), une glycopleurie < 2,2 mmol (0,40 g/L) et des LDH > 1 000 UI/L sont autant de signes d'infection et l'indication d'un drainage.

La glycopleurie est très abaissée dans la polyarthrite rhumatoïde, < 1,10 mmol/L (0,20 g/L) ou indosable.

On peut doser l'amylase dans le liquide pleural et des chiffres de 5 à 10 fois supérieurs aux taux sanguins simultanés ont valeur d'orientation. Ils s'observent dans les affections pancréatiques, mais également les métastases pleurales de cancer digestif et les mésothéliomes.
L'absence d'amylase dans le liquide pleural permet, à l'inverse, d'éliminer une affection pancréatique causale.
Le dosage de l'acide hyaluronique est intéressant lorsqu'on soupçonne un mésothéliome, à condition de ne prendre en compte que des élévations supérieures à 10 ou 20 fois les concentrations normales qui sont de l'ordre de 80 mg/L.
Parmi les liquides lactescents, les liquides chyliformes n'ont aucune spécificité et se voient au cours des épanchements chroniques, quelle qu'en soit la cause. Les liquides chyleux sont en faveur d'une atteinte des lymphatiques.

Cytologie

Seuls quelques profils cytologiques particuliers ont valeur d'orientation.
- La prédominance lymphocytaire d'un exsudat oriente vers une tuberculose ou une tumeur.
- Un liquide sanglant est évocateur de tumeur (2/3 des épanchements hémorragiques sont malins), d'infarctus pulmonaire ou de traumatisme.
- La présence d'éosinophiles n'oriente vers aucune cause particulière contrairement à une idée reçue.
- L'existence de polynucléaires altérés, même en l'absence de germe, évoque l'origine bactérienne ou tuberculeuse d'un épanchement.

Bactériologie

Il est systématique de rechercher des germes banaux et des BK par examen direct et culture. Cependant, la négativité des résultats n'élimine pas une cause infectieuse. En cas de tuberculose pleurale, notamment, les recherches bactériologiques sont très souvent négatives dans le liquide. La maladie est reconnue par la biopsie.

Hidden page

Les liquides dits « inflammatoires » contiennent plus de 2 000 éléments/µL (souvent bien plus : de 5 000 à 20 000 éléments), plus de 20 % de polynucléaires (souvent plus de 50 %) et plus de 10 % de ragocytes.

Entre 1 000 et 2 000 éléments/µL, le liquide est difficile à classer, généralement inflammatoire.

Un liquide très cellulaire (plus de 20 000 éléments/µL, souvent plus de 100 000) avec beaucoup de polynucléaires altérés (plus de 95 %) évoque une arthrite septique ou exceptionnellement une goutte.

Une prédominance de lymphocytes est en faveur d'une arthrite virale ou d'une tuberculose, mais peut s'observer dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus érythémateux disséminé.

Les liquides à prédominance monocytaire se voient dans les arthrites virales, la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, le rhumatisme psoriasique, la sarcoïdose.

Les liquides riches en éosinophiles sont rares. Ils sont observés après arthrographie iodée, au cours d'arthrites parasitaires et chez les allergiques.

Bactériologie

L'examen bactériologique doit être réalisé systématiquement, avant toute antibiothérapie. La mise en évidence d'un germe par l'examen direct ou la culture dans un liquide inflammatoire est très en faveur (dans quelques cas une contamination lors de la ponction se discute) d'une arthrite septique et implique une antibiothérapie adaptée et prolongée.

Une PCR peut être utile pour confirmer le diagnostic de maladie de Lyme, d'arthrite gonococcique ou pour rechercher l'ADN de *Tropheryma whippelii* en cas de suspicion de maladie de Whipple.

Recherche de microcristaux

La recherche de microcristaux sur un liquide frais, entre lame et lamelle, au microscope à lumière ordinaire puis à lumière polarisée aide fortement au diagnostic d'arthrite microcristalline.

Dans les arthrites microcristallines, le liquide est inflammatoire et contient des microcristaux d'acide urique (goutte) ou de pyrophosphate de calcium (chondrocalcinose).

Les cristaux d'urates se reconnaissent à leur forme en aiguilles fines, pointues aux deux bouts, et à leur forte biréfringence en lumière polarisée (très brillants sur fond noir). Ils sont extra et intracellulaires, de la taille des polynucléaires qui les phagocytent. Avec un compensateur (qui permet d'obtenir un fond rouge) ils apparaissent négativement biréfringents (cet aspect est très technique).

Les cristaux de pyrophosphate de calcium parfois mieux vus en lumière ordinaire ont une forme de bâtonnet à bouts carrés, et sont faiblement biréfringents en lumière polarisée. Ils sont surtout extracellulaires et positivement biréfringents.

Liquides articulaires

Paramètre	Liquide mécanique	Liquide inflammatoire
Aspect	Clair	Plus ou moins trouble
Viscosité	Forte	Faible
Eléments/µL	< 1 000	> 2 000
Cellularité	Cellules synoviales, lymphocytes	Polynucléaires
Cristaux	Absence	Présence possible
Protéines (g/L)	< 30	> 40

Remarque

Le dosage du glucose, des lactates, de la ferritine, de diverses enzymes jadis pratiqué n'est plus recommandé. Celui des protéines n'amène pas plus de renseignements que la numération des éléments.

La recherche du facteur rhumatoïde dans le liquide articulaire en cas de polyarthrite séronégative n'est plus guère pratiquée.

Hidden page

LYME (SÉRODIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LYME)

La maladie de Lyme est une infection à spirochète transmise par les tiques. Après une incubation de 3 à 30 jours, elle évolue en trois phases (un peu comme la syphilis). La première est marquée par un érythème caractéristique, la seconde, qui lui succède quelques jours ou quelques semaines après, par une infection disséminée où prédomine l'atteinte méningée, la troisième par une infection chronique avec des arthrites et des troubles neurologiques.
La bactérie responsable de la maladie de Lyme, *Borrelia burgdorferi* (Bb), peut être recherchée dans une biopsie cutanée, le LCR, le liquide articulaire. Sa culture, qui exige un milieu spécial complexe, n'est réalisée que dans des laboratoires spécialisés et son rendement est faible. Le diagnostic biologique de la maladie de Lyme repose sur la sérologie.

Méthodes

Plusieurs techniques sont utilisées : immunofluorescence indirecte, Elisa (ou son inverse l'immunocapture), *Western Blot*. Elles permettent de détecter les IgM (précoces, disparaissant vers le sixième mois mais pouvant persister plus longtemps) et les IgG (après la huitième semaine, durables).
L'adsorption préalable par un antigène de Reiter améliore la spécificité. Il est en effet quelques faux positifs liés à l'existence d'une autre spirochétose comme la syphilis, de sorte qu'il est recommandé de pratiquer en même temps un VDRL et un TPHA.
L'immunofluorescence et l'Elisa (ou l'immunocapture) sont utilisées en première intention, le *Western Blot* qui n'est pas encore de pratique courante est habituellement réservé à la confirmation du diagnostic en particulier quand le titre des anticorps est faible. L'immunofluorescence est bien adaptée à la recherche des anticorps totaux ou à celle des IgG ; Elisa est plus sensible pour la recherche des IgM.

Valeurs usuelles

Les seuils de positivité varient selon les techniques, se renseigner auprès du laboratoire.

Clinique

La réponse immunitaire se développe lentement : les premiers anticorps de classe IgM ne sont détectables qu'à partir de la cinquième semaine. Au début le diagnostic reste exclusivement clinique et repose sur la constatation d'un érythème migrant (EM) entourant le point de morsure de la tique : grand érythème annulaire rouge, chaud et douloureux associé parfois à un syndrome grippal.

Passé ce délai, les anticorps sont presque toujours présents dans le sérum et dans les deux tiers des cas dans le LCR. Quelques patients restent séronégatifs.

La sérologie ne permet pas de distinguer clairement les différents stades de la maladie, ni de dire si elle est encore active. Il est indispensable d'en comparer les résultats au contexte clinique.

LYMPHOCYTES (NUMÉRATION DES) DIAGNOSTIC D'UNE HYPERLYMPHOCYTOSE

La lymphocytose physiologique est comprise entre 1 et 4×10^9/L du moins chez l'adulte (chez l'enfant une lymphocytose de 6 à 7×10^9/L est physiologique qui peut rester supérieure à 4×10^9/L jusqu'à 10 ans).

L'hyperlymphocytose se définit par un nombre de lymphocytes > $4,5 \times 10^9$/L ou 4 500/mm^3.

Maladies infectieuses

- Chez l'enfant, les lymphocytoses sont dues exclusivement aux maladies infectieuses. La coqueluche, première cause de lymphocytose chez l'enfant, peut entraîner des lymphocytoses très importantes. Au cours de la rougeole et de la rubéole, la lymphocytose peut être remplacée par une plasmocytose. Le plasmocyte est un lymphocyte parvenu à un stade ultime de différenciation orientée vers la production d'anticorps.
- Chez l'adulte une hyperlymphocytose s'observe au cours de la brucellose, la typhoïde, les hépatites virales, l'herpès, l'infection à VIH, etc.

Leucémie lymphoïde chronique

Chez l'adulte de plus de 30 ans, une hyperlymphocytose évoluant depuis plus de deux mois évoque une leucémie lymphoïde chronique B (cette leucémie ne se voit pas chez l'enfant ou l'adolescent). Dans les deux tiers des cas, il s'agit d'un homme de plus de 60 ans.

La lymphocytose qui dépasse souvent 10×10^9/L est faite de petits lymphocytes matures avec un noyau arrondi sans encoche à la chromatine en mottes entouré d'un cytoplasme peu abondant et peu basophile.

L'immunophénotypage par cytométrie en flux à partir des cellules du sang montre dans plus de 95 % des cas que les lymphocytes expriment des antigènes de membrane de la lignée B (CD19, CD20, CD24), l'antigène CD23 ainsi qu'un marqueur habituellement exprimé par les lymphocytes T : CD5 (cette co-expression CD19 et CD5 est caractéristique).

Syndrome mononucléosique

Le syndrome mononucléosique est une lymphocytose particulière faite de grandes cellules au cytoplasme basophile, à noyaux « peignés « qui sont des lymphocytes T activés et traduisent une lymphocytose réactionnelle à une infection virale.

Il est observé dans :

– la primo-infection au virus d'Epstein Barr (EBV) ou mononucléose infectieuse (*voir p. 284 Mononucléose infectieuse*) ;

– la primo-infection ou les réactivations à cytomégalovirus (CMV) (*voir p. 135 Cytomégalovirus*) ;

– la primo-infection par le VIH (*voir p. 94 Charge virale*).

Remarque

Les blastes leucémiques ne sont pas des lymphocytes. Leur morphologie sur lame permet de les reconnaître lorsqu'ils ont été méconnus par un automate.

Hidden page

MAGNÉSIUM

Le magnésium est un cation intracellulaire surtout présent dans l'os (les deux tiers du capital magnésien).

La magnésémie (le magnésium existe dans le plasma, en partie sous forme ionisée, en partie lié aux protéines) est un reflet très imparfait du stock de mg, pouvant rester normale lors de déplétions importantes.

Le dosage du magnésium érythrocytaire (trois fois plus élevé que dans le plasma) essaie de palier cet inconvénient. Il postule que les variations de la concentration dans les hématies sont parallèles à celles des autres cellules de l'organisme.

Précautions de prélèvement

– Sur tube sec pour le magnésium sérique.

– Sur tube hépariné pour le magnésium globulaire.

Valeurs usuelles

– Plasma : 18 à 22 mg/L, soit 0,8 à 0,95 mmol/L.

– Hématies : 50 à 75 mg/L, soit 2 à 3 mmol/L (trois fois plus que dans le plasma).

Facteurs de conversion :

– mg × 0,041 = mmol

– mmol × 24,3 = mg

Clinique

Hypermagnésémie

L'hypermagnésémie est définie par une augmentation de la concentration plasmatique du magnésium au-dessus de 1,2 mmol/L.

C'est une situation peu fréquente et habituellement iatrogène qui s'observe lorsque la fonction rénale est altérée et/ou lorsqu'une charge très importante en magnésium est administrée soit par voie orale (prise de grades quantités de laxatifs ou d'antacides contenant du magnésium), soit par voie intraveineuse (traitement de l'éclampsie).

Hidden page

MALADIE DE LYME (SÉRODIAGNOSTIC) ☛ **LYME (SÉRODIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE LYME)**

MARQUEURS TUMORAUX SÉRIQUES

Les marqueurs tumoraux sont des protéines exprimées par les cellules cancéreuses et dosables dans le sang.

Ces molécules dérivent de constituants normaux des cellules, mais dont le cancer modifie le niveau de production et souvent la structure. Elles sont donc retrouvées en faible quantité chez les sujets sains.

Les marqueurs peuvent être de nature très différente ; protéines fœtales normalement réprimées à l'âge adulte et exprimées par le cancer (antigène carcino-embryonnaire, alphafœtoprotéine), enzymes (NSE, LDH), hormones (hormone chorionique gonadotrophine), antigènes associés aux tumeurs (CA125, CA15-3) ou d'organe (PSA).

Méthodes de dosage

Les méthodes de dosage (beaucoup sont automatisées) sont évidemment nombreuses.

Toujours se renseigner auprès du laboratoire pour connaître les valeurs usuelles.

Demander au patient de se faire suivre par le même laboratoire.

Dépistage

L'absence de sensibilité et de spécificité de la majorité des marqueurs interdit de les utiliser dans le dépistage. Aujourd'hui, seul le dosage du PSA associé au toucher rectal et à l'échographie est utilisé comme moyen de dépistage dans la population générale.

Diagnostic

Aucun marqueur n'a de valeur diagnostique absolue. Certains s'intègrent dans un faisceau des signes clinicobiologiques conduisant à l'examen anatomopathologique qui seul affirme le diagnostic.

Hidden page

MÉTANÉPHRINES URINAIRES ☛ CATÉCHOLAMINES

MÉTOPIRONE (ÉPREUVE À LA)

En inhibant de façon réversible la 11-bêtahydroxylase corticosurrénalienne, la métopirone bloque la synthèse du cortisol au stade de son précurseur immédiat le 11-désoxycortisol ou composé S. La chute de la cortisolémie provoque par rétrocontrôle une augmentation de la sécrétion d'ACTH et du 11-désoxycortisol qui peut être appréciée par le dosage de l'ACTH dans le sang, du composé S dans le plasma ou les urines. Bref, ce test explore l'axe hypothalamo-corticotrope.

Protocole

La métopirone est donnée oralement à la dose de 4,5 g/jour en six prises de 750 mg espacées de 4 heures à partir de 8 heures du matin.

Prélèvement de sang à 8 heures du matin avant la première prise et en fin d'épreuve pour doser l'ACTH (5 mL de sang sur EDTA centrifugé et congelé), le désoxycortisol (composé S), le cortisol (10 mL de sang sur tube sec) ou recueil des urines la veille de l'épreuve, le jour même et le lendemain afin de doser les 17-OH corticostéroïdes. Préférer le dosage sanguin du cortisol à un recueil urinaire souvent imparfait.

La tolérance est parfois médiocre (nausées, céphalées, lipothymie, insuffisance surrénale aiguë). Le test court évite ces inconvénients : il consiste en deux dosages du cortisol plasmatique et du désoxycortisol (composé S) sanguin à 8 heures du matin, à 24 heures d'intervalle, avec prise de 30 mg/kg de poids de métopirone, à minuit, entre les deux dosages.

Il est conseillé de ne pas pratiquer l'épreuve chez les patients de plus de 60 ans, les diabétiques, les cardiaques. L'épreuve est contre-indiquée en cas d'insuffisance surrénale périphérique.

Résultats

Normalement le cortisol devient indosable, le taux du composé S est multiplié par 10, passant de < 1 à > 10 µg/100 mL (> 300 nmol/L) le lendemain de la prise de métopirone.

Les 17-OH corticoïdes urinaires sont multipliés par trois entre le jour de l'épreuve et le lendemain.

Clinique

Hypercorticismes

Dans les hypercorticismes métaboliques la réponse est augmentée, voire explosive s'il s'agit d'une maladie de Cushing, c'est-à-dire d'une hypersécrétion d'ACTH par l'hypophyse ; le test est négatif en cas de tumeur surrénalienne ou ectopique.

Insuffisance surrénale

Dans l'insuffisance surrénale haute, corticotrope (suspectée sur l'absence d'insuffisance minéralocorticoïde et de mélanodermie) le test à la métopirone est négatif. Le diagnostic est confirmé par la positivité du test au *Synacthène retard* (« retard » et non « ordinaire » ou « immédiat » car le test au *Synacthène immédiat* ordinaire est souvent négatif dans l'insuffisance corticotrope partielle).

En cas de suspicion d'insuffisance corticosurrénale basse, primaire, le test à la métopirone est formellement déconseillé.

MICRO-ALBUMINURIE

La présence dans les urines de faibles quantités d'albumine, inférieures à la protéinurie que détectent les bandelettes réactives (300 mg/24 heures) mais supérieures à celles de la protéinurie physiologique (30 mg/24 heures), est un marqueur de néphropathie débutante particulièrement chez le diabétique et l'hypertendu.
Le terme qui fait référence à la petite quantité de l'albumine et non à sa taille prête à confusion. Sans doute vaudrait-il mieux parler de pauci-albuminurie.

Valeurs usuelles

Une microalbubinurie se définit par une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 20 et 200 µg/min ou 30 et 300 mg/24 heures.

Précautions de prélèvement

Prélever si possible les urines de 24 heures ou tout au moins les urines nocturnes de 12 h.
Répéter les prélèvements en raison de grandes variations d'un jour à l'autre chez le même patient. Ne prendre en compte que les microprotéinuries présentes à deux examens sur trois pratiqués sur une période allant de un à six mois (Anaes). Écarter les urines infectées ou hématuriques.

Clinique

– Chez le diabétique de type 1 ou de type 2, une micro-albuminurie comprise entre 30 et 300 mg/24 heures (20 à 200 µg/min) fait craindre une néphropathie dans les 10 années suivantes (risque × 20).
– Chez le diabétique non insulinodépendant de type 2 une micro-albuminurie est un facteur de risque cardiovasculaire.
– Chez l'hypertendu diabétique ou non, une microprotéinurie est un facteur de risque de maladie coronaire (risque × 4).

MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE (DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE)

Le diagnostic de mononucléose infectieuse (MNI) est surtout sérologique, car l'isolement du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les lymphocytes B humains n'est pas de pratique courante.

Anticorps hétérophiles

Le sérum humain normal contient une agglutinine anti-mouton qui est dirigée contre l'antigène hétérophile de Forsman.

Au cours de la MNI, le titre d'anticorps hétérophiles anti-hématies de mouton augmente comme l'ont montré Paul et Bunnell, et ces anticorps acquièrent deux spécificités supplémentaires, celle d'agglutiner les globules rouges de bœuf (Davidsohn) et celle de ne pas être absorbés par les cellules de rein de cobaye (ou de hamster) à la différence des anticorps de Forsman normaux.

Réaction de Paul et Bunnell

La réaction de Paul-Bunnell-Davidsohn (PBD) consiste donc :

- à mettre en évidence une agglutinine anti-globules rouges de mouton, en mélangeant le sérum du malade et des globules rouges de mouton ;
- à préciser la nature de cette agglutinine, en essayant de la fixer (en vain) sur du rein de cobaye et en la fixant sur des globules rouges de bœuf.

Dans la mononucléose infectieuse la réaction de PBD est positive à la fin de la première semaine et le reste de trois mois à un an, à des taux compris entre 1/160 et 1/1 280.

MNI test

Assez longue à réaliser, la réaction de PBD peut être remplacée par une réaction rapide (1 heure) et simple, sur lame, également spécifique de l'anticorps hétérophile de la mononucléose : le MNI test.

Si le MNI test est négatif, il est inutile de le confirmer par un test de PBD puisqu'il détecte les mêmes anticorps et ne donne pas de faux négatifs. Un MNI test positif doit, en revanche, être confirmé par une réaction de PBD car il comporte quelques faux positifs.

Hidden page

MUCOVISCIDOSE (DÉPISTAGE) ☛ TRYPSINE IMMUNORÉACTIVE

MYÉLOGRAMME

L'étude des cellules observées sur un frottis de moelle osseuse est couramment utilisée pour le diagnostic des cytopénies, des leucémies, des métastases.

Prélèvement

Par ponction du manubrium sternal ou de la crête iliaque avec un trocart de Mallarmé, puis aspiration à la seringue. Le frottis est étalé sur plusieurs lames, séché à l'air et coloré au May-Grünwald-Giemsa.

Lecture

Le myélogramme ne donne pas de chiffres absolus, mais seulement des pourcentages de cellules médullaires. Il est donc très important que soit précisée, outre la qualité du frottis, sa richesse en cellules, appréciée au faible grossissement et généralement cotée en + (de + moelle pauvre à ++++ moelle particulièrement riche).
Le taux respectif des grandes lignées cellulaires tourne autour de 25 % pour la lignée rouge, de 60 % pour la lignée granuleuse (le rapport entre les étant de 1/4 à 1/3), et de 20 % pour les éléments non myéloïdes.

Valeurs usuelles

La formule normale est proche de la suivante (en pourcentages) :

Paramètre	**Enfant < 2ans**	**Adulte**
Hémoblastes (cellules indifférenciées)	2 à 4	1 à 2
Lignée granulocytaire		50 à 70
– Myéloblastes	0,5 à 1	0,5 à 2
– Promyélocytes	1 à 2	2 à 6
– Myélocytes neutrophiles	5 à 10	5 à 12
– Métamyélocytes	5 à 15	10 à 20
– Polynucléaires neutrophiles	15 à 20	15 à 30
Lignées basophile et éosinophile	1 à 4	1 à 4
Lignée rouge		15 à 30
– Proérythroblastes	0,5 à 2	0,5 à 2
– Érythroblastes basophiles	1 à 4	2 à 5
– Érythroblastes polychromatophiles	5 à 10	5 à 12
– Normoblastes	5 à 15	10 à 15
Lymphocytes, plasmocytes	30 à 50	5 à 15
Lignée monocytaire	0,5 à 2	2 à 3

La lignée plaquettaire n'est pas comptée car les mégacaryocytes sont inégalement répartis selon les zones du frottis et rares.
On se contente de signaler leur présence après les avoir recherchés dans les franges du frottis.

Hidden page

Le pic de myoglobinémie se situe vers la 8e-10e heure. Il est de courte durée : la myoglobine disparaît en 24 heures.
Lors du traitement la reperfusion entraîne une augmentation importante de la concentration de myoglobine qui revient rapidement à la normale.

Rappel : suspicion d'infarctus du myocarde

Délai entre le début de la douleur et le prélèvement	Doser
< 4 heures	Myoglobine
> 4 heures	Troponines, CK-MB

NUMÉRATION FORMULE SANGUINE (NFS) HÉMOGRAMME

Examen le plus demandé en pratique quotidienne (parfois d'ailleurs avec une fréquence excessive) apportant des renseignements dans des domaines dépassant largement celui de l'hématologie, la numération formule sanguine (NFS) ou hémogramme comprend la numération des éléments figurés du sang, le dosage de l'hémoglobine, la mesure de l'hématocrite, le calcul du nombre et du pourcentage des différentes catégories de globules blancs (formule sanguine).

Précautions de prélèvement

5 mL de sang sur EDTA (éviter les anticoagulants liquides comme l'héparine afin d'éviter les erreurs de comptage dues à la dilution du sang par un excès de liquide). En cas de transport du prélèvement sur une longue distance maintenir de préférence à + 4 °C.

Il est inutile que le patient soit à jeun ; la digestion provoque certes une leucocytose mais très discrète < 5 %.

En revanche il doit être au repos car l'effort physique, même bref, peut provoquer des hyperleucocytoses.

Technique

Aujourd'hui la NFS est réalisée par des automates munis de compteurs optiques ou électroniques, qui comptent les globules rouges et les globules blancs, dosent l'hémoglobine, calculent ou mesurent l'hématocrite et les constantes érythrocytaires, établissent la formule leucocytaire.

Ces appareils sont précis, rapides et fiables.

Résultats

Dans la nomenclature actuelle

– les concentrations cellulaires sont exprimées en téra par litre pour les globules rouges (1 téra = 10^{12}) en giga par litre pour les globules blancs (1 giga = 10^{9}) ;

– l'hématocrite n'est pas exprimé en pourcentage mais en fraction de litre (litre/litre) soit de 0 à 1.
– l'hémoglobine est exprimée en g/dL mais peut l'être en mmol/L (Hb en g/dL = Hb en mmol/L × 1,61) ;
– le VGM est donné en femtolitres (1 femtolitre (fL) = 10^{-15} L = 1 micromètre cube [μm^3])
– la TCMH en picogrammes par cellule (1 picogramme = 10^{-12} g) ;
– la CCMH en g/dL et non plus en %.

Numération globulaire normale (système international d'unités)

	Hématies (téra/L)	Leucocytes (giga/L)	Plaquettes (giga/L)
Homme	4,5 à 6	4 à 10	150 à 500
Femme	4 à 5,4	4 à 10	
Enfant (> 1 an)	3,6 à 5	4 à 12	

(Il est possible de trouver dans la littérature des valeurs légèrement différentes de celles proposées ici, qui correspondent à 95 % de la population générale.)

Constantes érythrocytaires

Calculs

À partir du nombre des globules rouges, du taux de l'hémoglobine et de l'hématocrite sont calculés des indices globulaires ou constantes érythrocytaires. Ces indices sont fournis par les compteurs électroniques mais peuvent aussi être calculés facilement en cas d'utilisation de méthodes manuelles (en urgence par exemple).

– Le volume globulaire moyen (VGM) est donné par la formule : VGM = hématocrite/nombre de globules rouges.
Il est exprimé en femtolitre (fL).

– La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) exprime, en g/dL (ou en %) la concentration moyenne en hémoglobine des globules rouges
CCMH = hémoglobine/hématocrite

– La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) exprime en pg/cellule, la quantité d'hémoglobine contenue dans un globule rouge :
TCMH = hémoglobine/nombre de globules rouges

VALEURS USUELLES

Constantes érythrocytaires

	Hémoglobine (g/dL)	Hématocrite (L/L)
Homme	13 à 18	0,40 à 0,54
Femme	12 à 16	0,37 à 0,47
Femme enceinte (> 3 mois)	10,5 à 14	
Enfant (> 1 an)	12 à 16	0,36 à 0,44
Indices érythrocytaires		
VGM : 85 à 95 fL TCMH : 27 à 32 pg CCMH : 0,32 à 0,36 (ou 32 à 36 g/dL)		

Un VGM inférieur à 85 fL définit la microcytose, un VGM supérieur à 95 fL la macrocytose. Une CCMH inférieure à 32 g/dL traduit une hypochromie, une CCMH comprise entre 32 et 36 g/dL une normochromie (il n'y a pas d'hyperchromie).

Moins utilisée que la CCMH, la TCMH est plus sensible qu'elle pour juger d'une hypochromie.

Réticulocytes

Les réticulocytes sont des globules rouges en circulation depuis moins de 48 heures. On les reconnaît grâce à une coloration spéciale qui met en évidence le réticulum (réticulocytes) dont ils sont pourvus et qui est constitué de restes ribosomiaux.

Le taux normal des réticulocytes est de 25 à 100 G/L. La réticulocytose traduit la production médullaire de globules rouges dans les dernières 48 heures. C'est pourquoi sa mesure est si importante.

Formule sanguine (formule leucocytaire)

La numération des éléments figurés du sang et le calcul des constantes érythrocytaires sont généralement complétés par l'établissement de la formule sanguine, c'est-à-dire la mesure du nombre de chacune des catégories de leucocytes par unité de volume.

La formule peut être établie au microscope sur un frottis sanguin ou par un analyseur automatique intégrant la formule sanguine au circuit de la numération.

L'interprétation d'une formule sanguine doit se faire à partir des nombres absolus ; les pourcentages sont sources de confusion (soi-disant « inversions » de la formule sanguine).

Hidden page

NUMÉRATION DES PLAQUETTES ☛ PLAQUETTES (NUMÉRATION DES)
OH PROGESTÉRONE 17 ☛ PROGESTERONE

OROSOMUCOÏDE

La synthèse hépatique de cette glycoprotéine, constituant des séromucoïdes, est augmentée en cas d'inflammation.

Valeurs usuelles

Enfant > 1 an et adulte : de 0,5 à 1,5 g/L.
(Faible à la naissance la concentration augmente progressivement jusqu'à 1 an).
Une insuffisance hépatocellulaire (diminution de la synthèse), un syndrome néphrotique (fuite urinaire) diminuent la concentration d'orosomucoïde, une insuffisance rénale chronique avancée l'augmente.

Clinique

Protéine de la réaction inflammatoire, l'orosomucoïde s'élève dans toutes les inflammations aiguës ou chroniques, 24 à 48 heures après la CRP.
Son élévation serait sensible en cas d'infection bactérienne néonatale.
Voir p. 233 Inflammation

OXYDE DE CARBONE (CARBOXY-HÉMOGLOBINE)

L'oxyde de carbone est une cause fréquente d'intoxication volontaire ou accidentelle. La plupart des hôpitaux disposent donc des moyens de le doser.

Précautions de prélèvement

Prélèvement de sang artériel (en même temps que les gaz du sang) sur fluorure de sodium associé à de l'héparine (pas d'oxalate). Un tube bien rempli, fermé sans espace gazeux.

Dosage immédiat.

Valeurs usuelles

Les résultats, jadis rendus en % de carboxy-hémoglobine par rapport à l'hémoglobine totale, sont exprimés aujourd'hui :

– soit en mL d'oxyde de carbone pour 100 mL de sang ;

– soit en mmol/L.

1 mL de CO pour 100 mL correspond à peu près à 4 % de carboxyhémoglobine.

Facteurs de conversion : mmol/L × 2,22 = mL/100 mL.

ml/CO/100mL × 0,45 = mmol/L.

L'oxycarbonémie normale est inférieure à 0,50 mL/100 mL chez le non-fumeur (< 2 % de carboxyhémoglobine). Elle est de l'ordre de 1 mL/100 mL chez les tabagiques et peut atteindre 2 mL/100 mL (8 % de carboxyhémoglobine) chez les grands fumeurs.

Intoxication oxycarbonée

On peut considérer qu'il y a une intoxication aiguë à partir de 3 mL/100 mL (soit 12 % de carboxyhémoglobine).

Céphalées et confusion apparaissent vers 6-8 mL/100 mL, coma, convulsions vers 10-12 mL/100 mL.

La sensibilité au monoxyde de carbone varie selon les sujets. Elle est plus grande chez les patients souffrant d'un déficit en oxygène : anémiques, insuffisants respiratoires ou cardiaques.

La demi-vie de la carboxyhémoglobine est de cinq heures. Un résultat normal ne doit pas faire douter du diagnostic ; il peut s'agir d'un retard au prélèvement.
Une oxygénothérapie au cours des premiers secours peut abaisser la concentration de CO. En tenir compte dans l'indication d'une oxygénothérapie hyperbare.
Si, par erreur, le diagnostic a été envisagé trop tard pour que le dosage donne des résultats, penser à demander à la Ddass de faire rechercher du CO au domicile du patient. Toute concentration supérieure à 50 ppm (parties par million) est anormale.

Hidden page

PALUDISME (SÉRODIAGNOSTIC)

Deux semaines après le début de la phase d'invasion palustre apparaissent des anticorps qui passent par un maximum vers la huitième semaine et, en l'absence de réinfestation, disparaissent à la fin de la première année.

Méthode de recherche

Les techniques plus employées sont l'immunofluorescence indirecte et l'Elisa.

Valeurs usuelles

Seuls des titres supérieurs à 1/80 sont pathologiques.
À la période aiguë, des titres beaucoup plus élevés sont ordinairement observés (1/320, 1/1 280, etc.).

Clinique

Le diagnostic de paludisme repose sur la mise en évidence du *Plasmodium* dans le sang ; l'examen sérologique ne saurait s'y substituer, mais constitue une méthode d'appoint lorsqu'un traitement précoce a négativé l'examen direct, ce qui est de plus en plus fréquent en raison des précautions recommandées par les autorités sanitaires en cas de séjour dans les zones de chloroquino-résistance.
La sérologie palustre est parfois utilisée pour contrôler l'efficacité thérapeutique. La décroissance des taux d'anticorps quatre à huit mois après la primo-invasion est considérée en effet comme un test de guérison.

La sérologie palustre peut éclairer le diagnostic de certaines splénomégalies et de certaines glomérulonéphrites.
Elle est utilisée dans la sélection des donneurs de sang et les études épidémiologiques.

Hidden page

Hidden page

L'hypoparathyroïdie dite idiopathique (rare) est une maladie auto-immune, associée à une insuffisance surrénale, une candidose, une alopécie, un vitiligo. L'hypocalcémie est profonde avec hypocalciurie, hypophosphatémie et hypophosphaturie. La PTH est effondrée.

Pseudo-hypoparathyroïdie

La pseudo-hypoparathyroïdie, ou ostéodystrophie héréditaire d'Albright, est due à une résistance périphérique à la PTH. C'est une maladie familiale à transmission autosomique dominante. Les sujets sont de petite taille, obèses, avec une bradymétacarpie. La PTH est élevée. L'administration de PTH exogène n'augmente pas l'AMP cyclique urinaire ce qui témoigne de la perte de la sensibilité à l'hormone.

HYPERPARATHYROÏDIE

Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire se révèle par des douleurs osseuses, des fractures, une lithiase rénale, un ulcère digestif. Souvent elle est asymptomatique révélée par une hypercalcémie. Celle-ci s'accompagne d'une hypophosphatémie liée à une diminution de la réabsorption tubulaire des phosphates, d'une hyperchlorémie.

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, la sécrétion de PTH est partiellement inhibée par l'hypercalcémie. C'est pourquoi la PTH est modérément élevée voire dans les valeurs hautes de la normale ; une PTH « normale » chez un hypercalcémique doit être tenue pour pathologique.

Insuffisance rénale chronique

La PTH est élevée dans l'ostéodystrophie de l'insuffisance rénale chronique lorsque la réaction parathyroïdienne initialement destinée à lutter contre l'hypocalcémie s'autonomise.

Cette ostéodystrophie (appelée aujourd'hui « maladie osseuse et vasculaire de l'insuffisance rénale », *Bone and Vascular Kidney Desease*) est la cause d'ostéoporose et de fractures.

Le dosage systématique de la PTH dès que la clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min contribue à la reconnaître.

En cas de dialyse il est recommandé de maintenir la concentration de PTH active entre 150 et 300 pg/mL.

PAUL-BUNNELL-DAVIDSOHN (RÉACTION DE) ☛ MONONUCLÉOSE INFECTIEUSE

PEPTIDE C (OU PEPTIDE DE CONNEXION)

Le peptide C (peptide de connexion) unit les chaînes A et B de l'insuline dans la molécule de pro-insuline. Celle-ci est ensuite scindée en insuline et peptide C qui se trouvent en quantités équimolaires dans le sang.

Le peptide C n'a pas d'activité biologique. Il n'est pas reconnu par les anticorps dirigés contre l'insuline.

Le dosage du peptide C, témoin passif de la sécrétion d'insuline, permet d'apprécier l'activité des cellules bêta lorsque le dosage de l'insuline est difficile à interpréter.

Précautions de prélèvement

Congeler et doser sans retard.

Valeurs usuelles

Se renseigner auprès du laboratoire.

Dans le sang les valeurs usuelles sont généralement comprises entre 1 et 5 µg/L à jeun, allant jusqu'à 7 µg/L en période postprandiale.

En fait ces valeurs basales sont peu discriminatives et le peptide C est généralement dosé avant et après épreuve de jeûne, stimulation par le glucagon (1 mg par voie IV) ou l'arginine (25 g par voie IV en 30 minutes). Le taux de base est multiplié par 2 ou 3 chez le sujet normal.

Clinique

Diabète sucré

Le peptide C permet d'évaluer l'insulinosécrétion chez les diabétiques même traités par l'insuline (alors que la production naturelle d'anticorps gêne le dosage de l'insuline).

– Chez le diabétique insulinodépendant (type 1), le taux basal du peptide C est diminué (des 2/3 au moins) et n'augmente pas après stimulation par le glucagon. Il est ainsi possible de vérifier la réalité de l'insulinodépendance. Une concentration de peptide C < 1 µg/L ne s'élevant pas au-dessus de 2 µg/L après stimulation par le glucagon est en faveur de ce diagnostic.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

– d'origine broncho-alvéolaire (les plus fréquentes) : OAP sévère, BPCO, asthme grave, pneumonies.

Dans tous ces cas le pronostic dépend du degré d'hypoventilation alvéolaire mais l'existence d'une acidose au cours d'une insuffisance respiratoire est toujours un signe de gravité.

Alcaloses

Gazeuse (ou respiratoire) par hyperventilation alvéolaire (hypocapnie)

Définie par une élévation du pH > 7,42 et une $PaCO_2$ < 35 mmHg, l'alcalose gazeuse est due à une hyperventilation alvéolaire

– L'alcalose peut accompagner une *hypoxémie* (PaO_2 < 85 mmHg) en cas d'insuffisance respiratoire : syndrome hypoxie-hypocapnie de l'embolie pulmonaire mais aussi de l'asthme, de l'œdème pulmonaire, etc.

– L'alcalose accompagne au contraire une *augmentation de la* PaO_2 (PaO_2 > 100 mmHg) en cas d'hyperventilation qu'elle soit d'origine centrale (émotions, spasmophilie, seconde phase de l'intoxication aiguë salicylée) ou mécanique (ventilation artificielle).

Métabolique

L'alcalose métabolique associe un pH élevé, > 7,42 et des bicarbonates élevés > 30 mmol/L.

Elle peut être due :

– à des *pertes digestives d'ions* H^+ au cours des vomissements, des aspirations gastriques prolongées ;

– à des *pertes rénales d'ions* Cl^- et réabsorption accrue de bicarbonates au cours des traitements diurétiques ;

– à des *pertes rénales d'ion* H^+ secondaires à un hyperaldostéronisme primaire ou secondaire.

En soi elle est dénuée de gravité.

PH URINAIRE

Les ions H^+ sont principalement éliminés dans les urines sous forme combinée, pour un tiers sous forme « d'acidité titrable », pour les deux tiers sous forme d'ammoniaque. C'est pourquoi la mesure de l'élimination urinaire des ions H^+ (surtout utilisée dans les épreuves d'acidification urinaire dédiées au diagnostic des tubulopathies) est généralement accompagnée de celles de l'acidité titrable et de l'ammoniurie.

Précautions de prélèvement

Les urines doivent être fraîchement émises et ne pas être infectées car l'infection urinaire à germes uréasiques (*proteus* surtout) s'accompagne d'urines alcalines en raison de la présence d'ammoniaque.

Le pH est mesuré à l'électrode de verre après recueil des urines à l'abri de l'air sous paraffine.

Une mesure grossière mais souvent suffisante en clinique peut être faite au lit du malade au moyen de bandelettes imprégnées d'un indicateur coloré.

Valeurs usuelles

Le pH urinaire peut varier entre 4,6 et 7,8 durant la journée en fonction des agressions acides ou alcalines de l'organisme, de nature métabolique ou ventilatoire.

Acide le matin (jeûne), il est alcalin après les repas.

Clinique

- Dans l'acidose métabolique, le pH urinaire s'abaisse au-dessous de 5. S'il reste au-dessus de 6,5, c'est qu'il existe une hypokaliémie ou une hypercalcémie.
- Dans l'alcalose métabolique, le pH urinaire est habituellement supérieur à 6,5. Si le pH reste inférieur à 5, c'est qu'arrive au tubule distal une grande quantité d'un anion non résorbable (pénicilline, carbénicilline), ce qui conduit les cellules tubulaires à sécréter des ions hydrogènes (acidurie paradoxale).
- Dans les lithiases uriques, les urines sont habituellement acides en permanence avec un pH inférieur à 5, ce qui diminue la solubilité de l'acide urique et favorise la lithiase. L'alcalinisation des urines, parfois recommandée sous contrôle du pH urinaire qui doit dépasser 7,7, est difficile à obtenir. Elle doit être évitée s'il existe en outre une hypercalciurie (*voir p. 12 Acide urique urinaire*).

Phadiatop ☛ **Immunoglobines E spécifiques**
Phénobarbital ☛ **Antiépileptiques**
Phénotypage des lymphocytes ☛ **Lymphocytes (phénotypage)**
Phosphatases acides (dosage obsolète) ☛ **PSA**

PHOSPHATASES ALCALINES

Ces enzymes, hydrolysant les liaisons esters phosphoriques au pH optimum de 8,5, sont très répandues dans l'organisme. Le foie, les os, l'intestin, les reins, les poumons, les globules rouges, le placenta en contiennent. Mais on les trouve surtout dans l'os et dans le foie qui assure en outre leur élimination biliaire. Aussi les phosphatases alcalines (PA) sont-elles dosées pour reconnaître les affections hépatiques ou osseuses.

Précautions de prélèvement

5 mL de sang total hépariné (fluorure, oxalate ne conviennent pas) ou sur tube sec.

Attention
L'hémolyse fausse le dosage (phosphatases alcalines érythrocytaires).

Valeurs usuelles

Les résultats dépendent de la technique et des substrats utilisés. Avec la méthode recommandée par la Société française de biologie clinique, à 30 °C :
– chez l'adulte : de 30 à 100 UI/L ;
– chez l'enfant : de 100 à 200 UI/L.
Les chiffres plus élevés de l'enfant sont liés à la croissance osseuse, les valeurs maximums étant observées chez le nourrisson (entre 100 et 280 UI/L), et à la puberté (entre 90 et 300 UI/L).
Chez la femme enceinte, les PA s'élèvent régulièrement de la 16e semaine jusqu'au terme ($N \times 4$) en raison de l'apparition de la phosphatase alcaline placentaire.
Le clofibrate, les œstroprogestatifs diminueraient les PA, alors que les anticonvulsivants, les androgènes, les céphalosporines, l'INH, les bêtabloqueurs les augmenteraient.

Clinique

Élévation des PA

Élévation d'origine hépatique

L'élévation des PA est un bon signe de cholestase, qu'elle soit intra ou extra-hépatique. Une cholestase se reconnaît à l'élévation concomitante des gamma-GT (à la différence des affections osseuses). Elle peut être confirmée par le dosage de la 5' nucléotidase.

Élévation d'origine osseuse

En l'absence de cholestase, l'élévation des PA reflète l'augmentation de l'activité ostéoblastique, c'est-à-dire l'accroissement de l'ostéoformation.

– Chez l'enfant, le rachitisme en est la cause principale.

– Chez l'adulte, c'est dans la maladie de Paget, où l'hyper-remaniement osseux est particulièrement important, que l'élévation des PA est la plus marquée (jusqu'à N × 30).

Elle est importante dans les ostéomalacies, les hyperparathyroïdies avec lésions osseuses, les métastases osseuses condensantes (cancer de la prostate).

Diminution des PA

Une diminution des phosphatases alcalines plasmatiques ne s'observe que dans l'exceptionnelle hypophosphaturie héréditaire (hypophosphatasie), à transmission autosomale récessive, caractérisée par un rachitisme, des troubles dentaires précoces (chute des dents dès la vingtième année), une chondrocalcinose.

Remarque

Les PA restent normales en cas d'ostéoporose (sauf en cas de tassement vertébral récent où elles peuvent être multipliées par 2 ou 3), de myélome, de métastases ostéolytiques (cancers du sein).

PHOSPHORE SANGUIN (PHOSPHATÉMIE)

Absorbé par l'intestin selon les besoins (de 25 à 40 mmol) éliminé par le rein en mêmes quantités, le phosphore est stocké dans l'os et les tissus mous. Seule une petite proportion se trouve dans le sang, plasma et globules rouges. C'est le phosphore minéral plasmatique qui est dosé.

La concentration du plasma en phosphore minéral- en phosphates – résulte d'un équilibre entre apports alimentaires, absorption intestinale, réabsorption tubulaire contrôlée par la PTH, échanges entre le secteur intracellulaire (principalement osseux) et le secteur extracellulaire.

Précautions de prélèvement

Prélever à jeun afin d'éviter les variations post-prandiales. Se garder de toute hémolyse en raison de la concentration élevée de phosphate dans les globules rouges.

Le sang doit être centrifugé sans délai et le dosage effectué dans les deux heures

Valeurs usuelles

– Adulte : de 0,80 à 1,60 mmol/L (25 à 50 mg/L).

– Nourrisson : de 1,6 à 2,2 mmol/L (50 à 70 mg/L).

Facteurs de conversion :

– mg × 0,032 = mmol

– mmol × 31 = mg

Clinique

HYPERPHOSPHATÉMIE (AUGMENTATION DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE DE PHOSPHATE AU-DESSUS DE 1,60 MMOL/L OU 50 MG/L)

L'hyperphosphatémie est le plus souvent due à une *diminution de l'excrétion urinaire du phosphore.*

– La cause de loin la plus fréquente en est l'insuffisance rénale chronique. L'hyperphosphatémie est une manifestation tardive de l'insuffisance rénale chronique car la rétention

Hidden page

PHOSPHORE URINAIRE (PHOSPHATURIE)

Les phosphates plasmatiques sont filtrés par le glomérule et réabsorbés à 90 % par le tubule proximal.
Leur réabsorption tubulaire est sous la dépendance de la parathormone qui la diminue, et plus accessoirement de l'hormone de croissance (GH) qui l'augmente.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures sur 15 mL d'acide chlorhydrique.

Valeurs usuelles

Elles varient en fonction des apports alimentaires.
Avec un apport considéré comme normal, la phosphaturie est de 20 à 32 mmol/24 heures (600 à 1 000 mg/24 heures).

Clinique

Les variations importantes de la phosphaturie en fonction des apports alimentaires rendent cet examen peu usité. Le dosage de la PTH intacte est plus informatif pour le diagnostic des maladies de la parathyroïde.
Le calcul de la clairance rénale du phosphore et de la réabsorption tubulaire du phosphore (TRP), normalement comprise entre 85 et 95 %, tend également à être abandonné.

PLAQUETTES (NUMÉRATION)

La numération des plaquettes se fait aujourd'hui, à l'automate, très fiable, sauf en cas de grande microcytose (VGM < 60 fL), de thrombopénies très profondes ou d'hyperplaquettose majeure ; vérifier alors le résultat au microscope après avoir analysé les cytogrammes de comptage des plaquettes.

Précautions de prélèvement

Prélèvement sur EDTA. À l'automate l'EDTA est parfois responsable de pseudo-thrombopénies dues à l'agrégation des plaquettes. Dans ce cas l'examen de la lame de sang (systématique en cas de thrombopénie) montre des amas plaquettaires. Il convient alors de recompter les plaquettes sur un prélèvement avec un autre anticoagulant ou sur sang capillaire.

Valeurs usuelles

150 000 à 400 000 plaquettes/µL, soit 150 à 400 × 10^9/L.

Thrombopénies

Les thrombopénies sont définies par un nombre de plaquettes inférieur à 150 000 plaquettes/µL (< 150 G/L) bien que les accidents hémorragiques graves restent rares au-dessus de 30 000 plaquettes/µL.

THROMBOPÉNIES TRANSITOIRES ET MODÉRÉES

Il est fréquent que des thrombopénies modérées accompagnent les infections virales aiguës. Les infections virales sont responsables de la majorité des thrombopénies de l'enfant. Elles apparaissent une ou deux semaines après l'infection (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) et régressent spontanément. Elles semblent dues à la fixation de complexes immuns sur les plaquettes.

Chez l'adulte la thrombopénie est l'un des stigmates de l'alcoolisme chronique, souvent à cause d'un hypersplénisme. Elle est aussi la conséquence possible d'un alcoolisme aigu liée à la toxicité directe de l'alcool. La thrombopénie alcoolique est sans doute la thrombopénie la plus fréquente pour les urgentistes. Diagnostic facile.

Hidden page

– En dehors de ces deux cas, il faut faire un myélogramme pour vérifier que la moelle est normale et contient des mégacaryocytes ce qui permet d'affirmer que la thrombopénie est bien périphérique et isolée.
– Ces thrombopénies isolées à myélogramme normal sont souvent médicamenteuses dues à un conflit immunitaire dont la plaquette est le siège et qui la détruit. L'anticorps est présent dans le sérum, actif sur les plaquettes en présence du médicament. Ce sont des thrombopénies brutales peu après le début du traitement ou lors d'une reprise de celui-ci. Elles guérissent avec l'arrêt du traitement. La persistance de la thrombopénie plus de 8 jours après l'arrêt du traitement doit faire reconsidérer le diagnostic.
– En l'absence de cause définie, on porte le diagnostic de purpura thrombopénique idiopathique (PTI) qui tantôt guérit en quelques semaines – surtout chez l'enfant – tantôt évolue vers la chronicité persistant au-delà de six mois – surtout chez l'adulte. Sa cause est inconnue. Nombre d'entre eux sont auto-immuns (équivalents pour les plaquettes des anémies hémolytiques auto-immunes).

Thrombopénie et risque hémorragique

Il n'y a pas de risque hémorragique spontané tant que les plaquettes sont > 50 G/L sauf thrombopathie associée (insuffisance rénale ou médicament).
Une thrombopénie < 50 G/L contre-indique en principe les actes chirurgicaux non vitaux, les gestes invasifs, les injections IM.
L'hospitalisation s'impose pour toute thrombopénie < 20 G/L.

Thrombocytoses (hyperplaquettoses)

Les thrombocytoses sont définies par un chiffre de plaquettes > 500 000/µL (500 G/L), faisant courir au patient un risque accru de thrombose.

THROMBOCYTOSES SECONDAIRES

– Toute splénectomie provoque dans les 15 jours une hyperplaquettose de l'ordre de 600 à 800 000/µL. D'ordinaire, elle régresse en quelques semaines.
– Toutes les inflammations bénignes ou malignes peuvent être la cause d'une hyperplaquettose parfois importante, 1 000 000/µL (1 000 G/L) qui disparaît avec l'inflammation lorsqu'elle est curable.
– Les carences en fer s'accompagnent, dans la moitié des cas, d'une hyperplaquettose modeste.

Hidden page

PLOMB

Il n'y a pas de plomb dans l'organisme. Sa présence témoigne toujours d'une contamination. Les principales sources de contamination sont l'industrie des carburants et des objets en plomb (accumulateurs), les anciennes peintures au plomb, les vieilles conduites d'eau.

Le plomb absorbé par voie digestive (mains sales) ou respiratoire passe dans le sang, fixé pour 90 % dans les hématies puis se distribue dans les reins, le système nerveux et surtout dans le squelette où il reste stocké très longtemps (demi-vie d'une vingtaine d'années).

La plombémie est un bon indicateur d'exposition au plomb les semaines précédentes mais ne mesure pas la charge en plomb de l'organisme.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement doit être fait dans des tubes spéciaux fournis par le laboratoire et faire l'objet de grandes précautions pour éviter toute contamination de l'échantillon. Doser sur le sang total, le plomb étant transporté à 90 % par les hématies. Congeler immédiatement si l'analyse doit être différée.

Valeurs acceptables

Dans la population générale la plombémie n'est pas nulle car le plomb est très répandu dans la nature depuis la révolution industrielle. Les valeurs suivantes peuvent être considérées comme usuelles :

– chez l'homme : < 130 µg/L ;

– chez la femme : < 110 µg/L ;

– chez l'enfant : inférieure à 100 µg/L (0,5 µmol/L).

Chez les travailleurs exposés au plomb la législation admet des valeurs plus élevées (400 µg/L chez l'homme, 300 µg/L chez la femme) : 200 µg/L semble la limite supérieure à ne pas dépasser. Elle correspondrait à une dose sans effets objectifs pour 98 % de la population.

Les grands buveurs de vin ou de bière dont la consommation d'alcool dépasse 200 g/jour peuvent avoir des plombémies atteignant 200 µg/L.

Facteurs de conversion :

– µg × 0,0048 = µmol

– µmol × 207 = µg

PLOMBURIE PROVOQUÉE

Le dosage de la plomburie spontanée a peu d'intérêt en raison de ses fluctuations.
La plomburie provoquée reflète mieux l'imprégnation de l'organisme. L'injection d'un chélateur l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) sous forme calcique, provoque une mobilisation du plomb stocké dans l'organisme et une augmentation de son élimination urinaire, permettant d'apprécier la quantité de plomb fixée sur les différents tissus.

Protocole

Recueil des urines pendant les 24 heures précédant l'épreuve pour mesurer la plomburie de base et doser la créatinine urinaire.
Le matin faire vider la vessie et injecter 500 mg/m^2 d'EDTA dilué dans du sérum glucosé par voie veineuse en une heure (l'injection IM est possible mais douloureuse). Recueillir les urines pendant 5 heures à partir du début de la perfusion. Ne pas employer le *Merseptyl* comme conservateur. Le matériel d'injection et de recueil des urines doit être fourni par le laboratoire.

Valeurs usuelles

– Plomburie de base : < 100 µg/24 heures (480 nmol/24 heures).
– Plomburie provoquée : < 400 µg (1920 nmol) au cours des 5 premières heures.

Clinique

Le test de plomburie provoquée par EDTA permet d'affirmer le diagnostic de saturnisme : c'est le meilleur indicateur de la quantité de plomb mobilisable actif dans l'organisme.
Chez les enfants atteints de saturnisme et dont la plombémie est comprise entre 250 et 450 µg/L, elle aide à prendre la décision d'un traitement chélateur.
Une chélation est utile :
– si la plomburie des 5 heures est au moins égale à 170 µg ;
– ou si la concentration de plomb dans les urines des 5 heures est au moins égale à 2 750 µg/g de créatinine.

Hidden page

Neutropénie
(polynucléaires neutrophiles < 1×10^9/L ou 1 000/mm^3)

NEUTROPÉNIE ISOLÉE

Neutropénie profonde

– Une neutropénie profonde (< $0,5 \times 10^9$/L ou 500/mm^3) reconnaît deux causes principales : l'agranulocytose médicamenteuse et la leucémie aiguë. Elle impose donc un myélogramme. Celui-ci permettra, en cas d'agranulocytose, de porter un pronostic selon qu'il existe ou non dans la moelle des précurseurs de la lignée myéloïde, en cas de leucémie, d'en faire le diagnostic : leucémie aiguë à promyélocytes (le plus souvent) ou leucémies aiguës avec fibrose médullaire neutropéniante. Une neutropénie < $0,2 \times 10^9$/L ou 200/mm^3 est une urgence en raison du risque infectieux qu'elle fait courir ; en revanche au-dessus de 500/mm^3, le risque infectieux est pratiquement nul.

Neutropénie modérée

– Une neutropénie modérée (> $0,8 \times 10^9$/L ou 800/mm^3) peut être d'origine médicamenteuse, par un mécanisme allergique (fixation sur les polynucléaires du couple : anticorps-médicaments) ou toxique (toxicité directe sur la lignée granuleuse), ou d'origine virale. Toujours s'assurer, si ces hypothèses sont retenues, que la neutropénie régresse en quelques semaines. Si la neutropénie persiste ou s'aggrave, contrôler le myélogramme.

– Une neutropénie modérée chronique est l'un des éléments du syndrome de Felty (polyarthrite rhumatoïde, splénomégalie, neutropénie) : elle est fréquente dans le lupus et certaines maladies endocriniennes (insuffisance hypophysaire, maladie de Basedow).

– Chez les peuples noirs ou dans certaines populations du Bassin méditerranéen, il n'est pas rare d'observer des neutropénies comprises entre 1 000 et 2 000 neutrophiles/mm^3 (1 à 2×10^9/L), dues à une augmentation du pool des polynucléaires marginés sur les parois vasculaires. Ce fait ne doit pas conduire à des explorations multiples ou invasives non plus que la constatation assez banale d'une neutropénie modérée (1 500/mm^3), chez les patients dépressifs.

BI ET TRICYTOPÉNIES

– Associée à une thrombopénie, une neutropénie modérée, de l'ordre de 1×10^9/L ou 1 000/mm^3, doit faire rechercher une grosse rate au besoin par échographie, car elle est généralement due à un hypersplénisme qui séquestre les polynucléaires dans le compartiment splénique et les plaquettes dans la pulpe rouge.

– Associée à une lymphopénie, elle évoque en premier lieu une infection à VIH.

– Lorsqu'elle entre dans le cadre d'une pancytopénie avec atteinte des trois lignées (hémoglobine < 10 g/dL, plaquettes < 100 × 10^9/L), la neutropénie témoigne d'une aplasie médullaire ou d'une anémie réfractaire.
– Les aplasies médullaires se caractérisent par une moelle déserte ; elles sont rarement infectieuses (hépatite virale, tuberculose). Elles sont parfois toxiques (benzène, toluène, etc.) ou médicamenteuses. Dans près de la moitié des cas elles restent « idiopathiques ».
– Une tricytopénie peut être aussi le fait d'une « anémie réfractaire » ou dysmyélopoïèse avec sur le frottis médullaire, soit une sidéroblastose « en couronne » (anémie sidéroblastique), soit une myéloblastose partielle (anémie réfractaire à myéloblastose partielle).

Hidden page

L'hyponatrémie est constante et l'association hyponatrémie-douleurs abdominales est également évocatrice.

Les crises régressent spontanément en quelques jours, et en quelques heures après injections IV massives de glucose et d'hématine.

Le diagnostic est souvent méconnu. Si la crise se prolonge, ou en cas de prise intempestive de médicaments (antalgiques par exemple), *a fortiori* en cas d'intervention chirurgicale exploratrice (et d'anesthésie) peuvent apparaître des paralysies flasques des membres (supérieurs surtout) s'étendant de façon désordonnée, atteignant parfois les nerfs crâniens ou les muscles respiratoires.

L'excrétion urinaire du PBG est toujours très élevée, entre 50 et 200 mg/24 heures, ainsi que celle de l'ALA, qui se situe entre 20 et 100 mg/24 heures.

En présence d'une crise douloureuse abdominale dont la cause n'est pas évidente, le dosage en urgence du PBG (et de l'ALA) permet ainsi de porter de façon certaine le diagnostic de porphyrie (ou de l'éliminer si le PBG et l'ALA sont normaux).

Secondairement, une fois la crise passée, le malade sera adressé à un laboratoire spécialisé pour faire le diagnostic de variété, car les distinctions cliniques sont malaisées.

Certes, la porphyrie aiguë intermittente ne s'accompagne pas de signes cutanés alors que la porphyrie variegata et la coproporphyrie exposent à une hyperphotosensibilité avec des bulles dans les régions exposées au soleil. Mais les signes cutanés ne précèdent pas toujours les crises abdominales.

Il appartient donc au laboratoire de rechercher le déficit enzymatique spécifique de chaque variété en dosant les porphyrines urinaires et aussi fécales.

Saturnisme

Le dosage des protoporphyrines érythrocytaires ou de leur fraction liée au zinc ou PPZ (95 % des protoporphyrines sont liées au zinc) est utile pour juger d'une exposition au plomb dans les mois précédents. Cet examen est plus sensible que le dosage de l'ALA urinaire, et bien corrélé à la plombémie entre 350 et 800 µg/L de plombémie.

Les résultats sont exprimés un µg/g Hbb.

Les valeurs habituellement retenues sont les suivantes :

– sujets non exposés : PPZ : < 2,5 µg/g Hb ;

– sujets exosés : PPZ : < 15 µg/g Hb.

POTASSIUM SANGUIN

Cation principalement intracellulaire, le potassium intervient dans un grand nombre de processus biochimiques de la cellule et il est indispensable au maintien de la pression osmotique cellulaire.

Précautions de prélèvement

Éviter l'hémolyse qui fausse le dosage, le potassium intraglobulaire étant environ 40 fois plus important que le potassium plasmatique. Si le prélèvement est difficile, éviter de laisser le garrot en place longtemps, de laisser le poing fermé.

Valeurs usuelles

De 3,5 à 4,5 mmol/L (ou mEq/L).

Hyperkaliémies ($K^+ > 5,3$ mmol/L)

L'hyperkaliémie résulte soit d'une diminution de l'excrétion urinaire de potassium soit d'un transfert du potassium cellulaire vers le plasma.

HYPERKALIÉMIES PAR HYPOKALIURIE (ANOMALIE RÉNALE)

La diminution de l'excrétion urinaire du potassium est surtout le fait des insuffisances rénales.

- L'insuffisance rénale aiguë quelle qu'en soit l'origine est la cause la plus fréquente de l'hyperkaliémie aiguë. Elle doit être recherchée systématiquement car l'hyperkaliémie peut apparaître très rapidement et atteindre des valeurs dangereuses imposant une dialyse immédiate.
- L'hyperkaliémie n'est guère menaçante dans l'insuffisance rénale chronique, tant que la clairance de la créatinine est supérieure à 5 mL/min et que les apports potassiques restent modérés. En revanche, toute augmentation brutale des apports potassiques (saignement digestif, erreur de régime) peut provoquer une hyperkaliémie.

Chez les patients traités par hémodialyse périodique, des variations rapides de la kaliémie peuvent également s'observer.

La seconde cause d'hyperkaliémie est représentée par les médicaments. Les médicaments diminuant la sécrétion d'aldostérone, comme les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, et à un moindre degré les anti-inflammatoires non stéroïdiens qui diminuent la sécrétion de rénine, imposent une surveillance de la kaliémie chez les sujets à risque. Peuvent également provoquer une hyperkaliémie des diurétiques aujourd'hui moins usités comme la spirolactone (antagoniste de l'aldostérone) et l'amiloride (qui réduit la sécrétion tubulaire de potassium).

Enfin, les déficits en aldostérone (maladie d'Addison, déficits en 21 hydroxylase) peuvent se compliquer d'hyperkaliémie.

Hyperkaliémies par transfert

Toutes les acidoses qu'elles soient gazeuses ou surtout métaboliques peuvent entraîner une hyperkaliémie par transfert.

Les destructions cellulaires massives : brûlures étendues, rabdomyolyses, infarctus mésentérique, lyse de cellules néoplasiques au cours de chimiothérapies agressives, etc. peuvent également élever la kaliémie de façon importante.

La paralysie familiale hyperkaliémique est une maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée par des accès de paralysies avec hyperkaliémie après l'exercice musculaire notamment au froid. La kaliémie, élevée pendant les accès, reste normale dans les intervalles qui les séparent. Les accès sont traités par apport de glucose et peuvent être prévenus par la prise régulière d'un diurétique thiazidique.

Hypokaliémies

L'hypokaliémie résulte soit de pertes (digestives ou urinaires) soit, plus rarement, de carences d'apports. Elle est favorisée par l'alcalose.

Hypokaliémies par carences ou transferts

Les carences d'apports ne s'observent guère que chez les grands alcooliques et au cours de l'anorexie mentale.

L'hypokaliémie est rarement due à des transferts (paralysie périodique familiale de Westphall, paralysie périodique de l'hyperthyroïdie, intoxication par la chloroquine). La paralysie périodique familiale de Westphall est une maladie autosomique dominante. Elle se caractérise par des accès de paralysie pouvant durer plusieurs heures, frappant les membres (rarement les muscles respiratoires), parfois déclenchés par la prise de glucides et une hypokaliémie < 3 mmol/L. Les accès sont espacés par la prise de potassium ou d'acétazolamide.

HYPOKALIÉMIES PAR PERTES DIGESTIVES

Les pertes digestives sont le fait des vomissements et aspirations gastriques, des diarrhées chroniques de toutes causes, des tumeurs villeuses, et de la « maladie des laxatifs », une affection qu'il convient de rechercher chaque fois que la cause d'une hypokaliémie n'apparaît pas clairement.

Au cours des vomissements, l'hypokaliémie s'associe à une alcalose par perte d'ions Cl^- et H^+. En cas de diarrhée une acidose par perte fécale de bicarbonates est fréquente.

En cas de pertes digestives la kaliurèse est basse, < à 10 mmol/24 h.

HYPOKALIÉMIES PAR PERTES URINAIRES

Les pertes rénales sont dues, dans la grande majorité des cas, à des traitements par les diurétiques surtout lorsqu'ils sont prescrits à des patients en hyperaldostéronisme secondaire.

Les hypersécrétions cortico-surrénales sont la seconde cause d'hypokaliémie par pertes urinaires : qu'il s'agisse d'un hypercorticisme métabolique (syndromes de Cushing) ou minéralo-corticoïde (syndrome de Conn).

Parmi les syndromes de Cushing, ce sont surtout les syndromes de Cushing néoplasiques par cancer des surrénales ou sécrétion ectopique d'une substance « ACTH like » qui sont en cause (*voir Freinage à la dexaméthasone p. 174*).

Une hypokaliémie avec hypertension artérielle doit évoquer un hyperaldostéronisme primaire (syndrome de Conn). Il se traduit par une kaliurèse élevée supérieure à 20 mmol/jour, une aldostéronémie élevée, une ARP basse et non stimulable (*voir Aldostérone p. 22*).

(À distinguer de l'intoxication par la glycyrrhizine due à la prise régulière de réglisse ou de « pastis » sans alcool, qui réalise le même tableau mais avec une aldostéronémie basse.)

On observe enfin des hypokaliémies par hyperkaliurèse au cours des reprises de diurèse des insuffisances rénales aiguës et dans les anastomoses urétéro-digestives (associée alors à une sévère acidose hyperchlorémique).

En cas de pertes rénales, la kaliurèse est élevée, au-dessus de 20 mmol/24 h.

POTASSIUM URINAIRE (KALIURÈSE)

Valeurs usuelles

40 à 100 mmol/24 heures (ou mEq) (quantité égale à l'apport alimentaire).

Clinique

L'interprétation de la kaliurèse n'a de valeur que confrontée aux apports alimentaires, à la kaliémie et à l'équilibre acido-basique du plasma (l'alcalose augmente la kaliurèse). En pratique courante, la kaliurèse n'est mesurée que dans le cadre d'une hypokaliémie. Elle permet de distinguer :

– les hypokaliémies par pertes digestives (diarrhée, tumeurs villeuses, abus de laxatifs, etc.), où la kaliurèse est effondrée (moins de 10 mmol/24 heures) ;
– les hypokaliémies par pertes urinaires (diurétiques, hyperaldostéronismes), où la kaliurèse est supérieure à 20 mmol/24 heures.

POUVOIR BACTÉRICIDE DU SÉRUM

Chez un patient traité par des antibiotiques on entend sous ce terme la plus grande dilution de sérum capable de tuer *in vitro*, en 24 heures, 99,9 % d'un inoculum bactérien. La connaissance de l'activité bactéricide du sérum est utile pour préciser l'efficience de l'antibiothérapie choisie, au cours des endocardites ou des septicémies.

Précautions de prélèvement

Deux prélèvements sont habituellement effectués :

– l'un au pic sérique présumé de l'antibiotique, soit une demi-heure après la fin d'une perfusion IV, une heure après une injection IM, une heure et demie après une prise orale ;

– l'autre au moment du taux le plus bas, c'est-à-dire juste avant l'administration suivante.

Technique

Des dilutions successives du sérum de 2 en 2 sont mises en présence d'un inoculum bactérien constitué par la bactérie précédemment isolée (en général par hémoculture).

Après incubation à 37 °C pendant 18 à 24 heures l'activité bactériostatique est définie par la plus grande dilution inhibant toute pousse bactérienne visible.

Les tubes sont ensuite ensemencés sur gélose et remis en présence de dilutions croissantes de sérum. La bactéricidie correspond à la plus grande dilution de sérum capable de tuer 99,9 % de l'inoculum initial.

Résultats

On admet qu'un titre de 1/64 au pic et de 1/32 à la vallée permet d'espérer un succès thérapeutique.

En réalité :

– plusieurs facteurs peuvent modifier ces résultats comme le volume de l'inoculum, le milieu utilisé, etc. ;

– la valeur pronostique de ces résultats n'est bien établie que pour les endocardites ; elle ne l'est pas dans les autres situations (septicémies, aplasies, etc.).

Hidden page

menaçant le pronostic vital. Le PGT est très élevé dans les urines, la 17-OH progestérone est considérablement augmentée dans le plasma (N × 100).

– Les formes moins sévères sont découvertes plus tardivement à l'occasion d'une virilisation chez la fille, d'une pseudo-puberté précoce chez le garçon (caractères sexuels secondaires développés, petits testicules).
– Le bloc peut se révéler plus tardivement encore chez la femme adulte, par un hirsutisme avec oligoménorrhée et stérilité anovulatoire. Chez ces patientes, atteintes d'un bloc à révélation tardive, la 17 OHP est supérieure à 5 μg/L (en phase folliculaire). Après stimulation par l'ACTH (*Synacthène immédiat*), la réponse en 17 hydroxy-progestérone est explosive, supérieure à 20 μg/L.

Le dosage du prégnanetriol est aujourd'hui supplanté par celui de la 17 hydroxyprogéstérone. (*voir p. 224*).

PRÉLÈVEMENT DE GORGE

Le prélèvement de gorge, peu pratiqué en France, mériterait de l'être plus souvent.

Technique

Deux écouvillons stériles sont appliqués de façon exclusive sur la paroi *postérieure* du pharynx et les deux amygdales, sur la paroi postérieure du pharynx et le spliliers en l'absence de ces dernières (sur la langue et la face interne des joues en cas de recherche de candidas).
L'un des écouvillons sert à faire un étalement sur lame, l'autre est réservé à la culture.
Tous deux sont envoyés au laboratoire dans un étui muni de préférence d'un milieu de transport (type *Portagerm*, *Amies*, etc.).

Interprétation

Angines à streptocoques (SGA)

Bien qu'elle n'en soit pas une preuve formelle (car il existe des porteurs sains surtout à la fin de l'hiver chez les jeunes enfants), la présence d'un streptocoque A (SGA) ß hémolytique dans la gorge est un argument substantiel en faveur de l'origine streptococcique d'une angine.
L'identification du streptocoque repose sur ses propriétés en culture (bêta-hémolyse, résistance à l'optochine, sensibilité à la bacitracine, etc.) ; son groupage selon la méthode de Lancefield, maintenant simple et rapide, se fait au moyen de particules de latex sensibilisées.
Des tests de diagnostic rapide (TDR) sont désormais disponibles qui mettent en évidence des antigènes de paroi (protéine M) de *Streptococcus pyogenes*. Réalisables en quelques minutes, au lit du malade, ils sont très spécifiques (96 %) et aussi sensibles qu'une culture. L'Afssaps recommande de ne traiter par les antibiotiques que les angines streptococciques authentifiées par un TDR positif. Ce sont les plus rares, deux fois moins fréquentes que les angines virales.

Autres angines

Devant une angine unilatérale, peu douloureuse, à peine fébrile, où l'une des deux amygdales est ulcérée, l'examen d'un frottis du prélèvement coloré au Gram confirme facilement le diagnostic d'angine de Vincent s'il montre un grand nombre de bacilles Gram négatif fusiformes (*Fusobacterium necrophorum* et *Fusobacterium nucleatum*) associés à des spirochètes saprophytes (*Treponema vincenti*). Inutile de cultiver.

– La diphtérie est exceptionnelle en France (3 à 5 cas par an). Néanmoins, toute angine à fausse membrane doit faire l'objet d'un prélèvement de gorge tandis qu'est demandé un

MNI test. *Corynebacterium diphteriae* apparaît sur le frottis sous forme de bacilles en forme d'haltère, Gram positif, se décolorant facilement. La culture sur milieu au tellurite permet de l'identifier, mais il est indispensable de mettre en évidence la toxine par amplification génique (PCR) qui a remplacé l'ancienne technique d'Elek.

– La gonococcie pharyngée reste asymptomatique dans près de 85 % des cas. Aussi est-ce le plus souvent dans le cadre d'une recherche systématique, au cours d'une consultation pour MST, que le prélèvement de gorge la dépiste. Se méfier de la fragilité *de Neisseria gonorrhoeae*. Ensemencer sur gélose chocolat. Incuber sous CO_2.

Remarques

Le prélèvement de gorge est inutile :

- en cas d'angine chez l'enfant de moins de 3 ans, les angines étant virales à cet âge ;
- en cas de phlegmon de l'amygdale car l'infection est enclose dans l'amygdale ;
- en cas de syndrome angine – infarctus pulmonaire (exceptionnel) : la recherche de *Fusobacterium necrophorum* doit se faire par hémoculture.

La recherche du portage de *Neisseria meningitidis* chez les sujets contacts d'un patient souffrant de méningite purulente proposée jadis n'entre plus dans les recommandations de la DGS.

Hidden page

par le mélange d'une goutte de prélèvement vaginal avec une goutte de potasse à 10 %. Sur le frottis coloré au Gram se voient des cellules épithéliales à contours flores recouvertes de bactéries (*clue cells*) et la présence de *Gardnerella vaginalis* sous forme de petits bacilles Gram–.

– La disparition de la flore vaginale normale (qui comprend avant tout la flore de Döderlein, c'est-à-dire de gros bacilles Gram+, les lactobacilles), remplacée par une flore monomicrobienne est une invitation à rechercher des germes méconnus jusque là (anaérobies, streptocoques, entérobactéries, etc.).

Cervicites

Les cervicites sont dues à *Neisseria gonorrhoeae*, aux *Chlamydiae*, aux mycoplasmes.

– Leurs symptômes sont ceux d'une vaginite. Une fois sur deux elles sont asymptomatiques. On les découvre alors parce que le partenaire masculin a une urétrite et qu'à l'examen le col utérin est enflammé.

– La gonococcie féminine est toujours endocervicale. C'est là qu'il faut la rechercher. Ensemencer sur gélose chocolat enrichie, incuber les cultures sous CO_2.

– Les mycoplasmes ne sont pas visibles en microscopie optique. Ils sont cultivés sur des milieux spéciaux, liquides et solides (préciser la demande au laboratoire). Leur croissance est lente : deux à huit jours.

– Les *Chlamydiae* sont aujourd'hui identifiées après prélèvement endocervical à l'écouvillon, par recherche directe de l'ADN de la bactérie en amplification génique (PCR ou méthode proche).

Différentes techniques ont été développées qui ont une sensibilité supérieure à la culture cellulaire et aux méthodes immuno-enzymatiques ainsi qu'une une spécificité élevée, proche de 100 %.

PRÉLÈVEMENT GÉNITAL CHEZ L'HOMME

L'étude bactériologique est indispensable au diagnostic d'une urétrite ou d'une ulcération génitale, car ni l'une ni l'autre ne sauraient être traitées sans la connaissance du germe en cause.

Technique

L'examen doit avoir lieu le matin, si possible avant la première miction.

Lorsqu'il existe un écoulement urétral, le pus ou la sérosité qui sourd est recueilli à l'orifice urétral sur une lame porte-objet et sur un écouvillon.

En l'absence d'écoulement franc, un écouvillon de coton est introduit dans le premier centimètre de l'urètre et tourné à l'intérieur du canal, et un peu d'urines du premier jet est conservé.

L'écouvillon de coton est envoyé immédiatement au laboratoire dans un étui contenant si possible un milieu de transport (type *Portagerm*).

Le laboratoire pratique un examen sur lame après coloration de Gram pour préciser la forme et les caractères des bactéries et de May Grünewald Giemsa afin de préciser la nature des cellules réactionnelles, la présence de levures ou de mycéliums. L'écouvillon est mis en culture.

Clinique

Uréthrites

Les gonocoques sont presque toujours reconnus dès l'examen direct qui montre des diplocoques Gram négatif en grains de café intra ou extracellulaires. Sinon, la culture sur gélose chocolat incubée sous CO_2 de l'écouvillon fait le diagnostic.

Les mycoplasmes (*M. hominis, M. genitalium*) et *Ureaplasma urealyticum* ne sont pas visibles au microscope optique. Ils sont cultivés sur des milieux spéciaux liquides et solides. Leur croissance est lente de deux à huit jours. Leur responsabilité dans l'entretien d'une urétrite non gonococcique est souvent difficile à établir car il existe des porteurs sains.

Les chlamydiae sont aujourd'hui identifiées après prélèvement à l'écouvillon ou plus simplement, dans le premier jet d'urines, pour recherche directe de l'ADN bactérien en amplification génique (PCR ou méthode proche).

La recherche de *Trichomonas* nécessite un examen immédiat entre lame et lamelle au microscope optique.

Hidden page

PROGESTÉRONE 17 HYDROXY (17 OHP)

La 17 hydroxyprogestérone est un stéroïde intermédiaire dans la synthèse du cortisol. Elle n'a aucune activité biologique, mais son dosage permet de repérer un déficit enzymatique situé en aval d'elle, et notamment un bloc en 21 hydroxylase.

Valeurs usuelles

Se renseigner auprès du laboratoire. À titre indicatif :

– nourrisson de moins de 2 mois ≤ 1,5 µg/L ;
– après la puberté :
  – phase folliculaire ≤ 2 µg/L,
  – phase lutéale ≤ 3,5 µg/L ;
– 60 min après *Synacthène immédiat* : < 10 µg/L.

Hyperplasie surrénale congénitale

Une concentration plasmatique élevée de 17 OHP est en faveur d'un bloc surrénalien en 21 (ou 11) hydroxylase.

– À la naissance ce bloc se révèle chez la fille par une ambiguïté sexuelle (pseudohermaphrodisme féminin) avec ou sans perte de sel, chez le garçon par un syndrome de perte de sel, menaçant le pronostic vital. La 17 OH progestérone est très augmentée dans le plasma (N × 100). Son métabolite, le prégnanetriol, est retrouvé dans les urines (*voir Prégnanetriol p. 331*).
– Les formes moins sévères sont découvertes plus tardivement à l'occasion d'une virilisation chez la fille, d'une pseudo-puberté précoce chez le garçon (caractères sexuels secondaires développés, petits testicules).
– Le bloc peut se révéler plus tardivement encore chez la femme adulte, par un hirsutisme avec oligoménorrhée et stérilité anovulatoire. Chez ces patientes, atteintes d'un bloc à révélation tardive, la 17 OHP est supérieure à 5 µg/L (en phase folliculaire). Après stimulation par l'ACTH (*Synacthène immédiat*) la réponse en 17 hydroxy-progestérone est explosive, supérieure à 20 µg/L.

Une 17-HP basse n'augmentant pas sous *Synacthène immédiat* est en faveur d'un bloc enzymatique situé en amont de la 17 OHP.

Hidden page

PROLACTINE

Sécrétée par les cellules éosinophiles de l'antéhypophyse, la prolactine a pour rôle principal de déclencher puis de maintenir la lactation.
À la différence des autres hormones hypophysaires, sa sécrétion ne fait pas intervenir un peptide stimulant hypothalamique. Elle est au contraire bloquée en permanence par un facteur hypothalamique, le PIF (*Prolactine Inhibiting Factor*), lui-même sensible à diverses inhibitions, notamment médicamenteuses : on sait aujourd'hui qu'il s'agit de la dopamine.
La TRH, le VIP, la sérotonine sont à l'inverse des facteurs de stimulation.

Précautions de prélèvement

Prélèvement le matin, à jeun, au repos, en début de cycle chez la femme.
Un inventaire des traitements en cours doit être effectué avant tout dosage et transmis au laboratoire, car de nombreux médicaments augmentent la dopamine inhibitrice du PIF, et sont responsables d'hyperprolactinémies : les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, les benzodiazépines, la méthyldopa et l'alpha-méthyldopa, les anti-émétiques, les anti-H_2, le lithium, les opiacés, la méthadone, l'isoniazide, les estrogènes.
En raison de la pulsatilité sécrétoire de l'hormone, tout résultat anormal lors d'un premier dosage nécessite un contrôle de la « prolactine poolée », c'est-à-dire un dosage dans trois prélèvements de sang, à 15 minutes d'intervalle, le matin au repos, en dehors de toute contraception estro-progestative.
Pour chaque dosage : 5 mL de sang recueilli sur complexon, centrifugé, congelé et transporté dans la glace au laboratoire.

Valeurs usuelles

Inférieures à 20 µg/L (20 ng/mL) chez la femme, à 15 ng/mL chez l'homme.
Les résultats sont parfois exprimés en unités internationales.

Facteur de conversion : 1 ng/mL = 18 mUI/l
Il n'y a pas de valeurs en mol.

Grossesse

- Au cours de la grossesse, la prolactine augmente régulièrement jusqu'à atteindre 250 µg/L (250 ng/mL) peu avant l'accouchement.
- Après l'accouchement, les concentrations se normalisent en deux semaines en l'absence d'allaitement.
- En cas d'allaitement, chaque tétée provoque un pic de sécrétion dont l'amplitude s'atténue avec le temps, de sorte que trois mois après le début de l'allaitement le taux de prolactine est redevenu normal.

Clinique

Hyperprolactinémies

- L'hyperprolactinémie provoque, chez la femme non ménopausée, une aménorrhée, une galactorrhée et une hypofertilité. Le dosage de la prolactine est donc demandé en première intention en cas d'aménorrhée, en cas d'aménorrhée-galactorrhée ou de stérilité. La galactorrhée est un écoulement blanc, multipore, à distinguer d'un écoulement séro-hématique unipore (rechercher un papillome) ou d'un écoulement purulent.
- Chez l'homme, l'hyperprolactinémie est responsable d'un hypogonadisme avec baisse de la libido, impuissance de sorte qu'il est de règle de doser la prolactine chez les patients consultant pour troubles sexuels.
- Devant une hyperprolactinémie (prolactine > 20 µg/L), il convient d'abord d'éliminer une insuffisance rénale chronique (doser la créatinine) ou une hypothyroïdie basse (doser la TSH). Il faut évidemment s'assurer par un entretien prolongé de l'absence de toute prise médicamenteuse susceptible d'augmenter la prolactine car c'est la cause la plus fréquente d'hyperprolactinémie (certains médicaments peuvent élever la prolactine au-delà de 150 µg/L. Éliminer également une grossesse débutante (la galactorrhée et l'aménorrhée ont fait demander le dosage).
- Ces causes éliminées, la recherche d'une tumeur de la région hypothalamohypophysaire s'impose.
- En premier lieu un adénome à prolactine (80 % des adénomes hypophysaires). Le diagnostic d'adénome à prolactine est très probable si la prolactinémie est au-delà de 150 µg/L, il est pratiquement certain si la prolactine dépasse 250 µg/L. Le test au TRH est négatif.
- Les hyperprolactinémies par atteinte hypothalamique ou déconnection entre hypothalamus et hypophyse plus rares sont dues à des adénomes hypophysaires non prolactiniques,

Hidden page

Hidden page

– Cette recherche est également indiquée avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.

Déficits acquis

Les déficits acquis sont plus fréquents mais avec un risque de thrombose plus faible.

Ils s'observent dans les insuffisances hépatiques, les ictères rétentionnels, les syndromes néphrotiques, la grossesse prééclamptique, les CIVD.

Les œstrogènes de synthèse entraînent une baisse inconstante de la protéine C, susceptible de majorer le risque de thrombose chez les femmes prédisposées suivant une contraception orale. Cette baisse est réversible à l'arrêt de ce traitement.

Voir aussi, Antithrombine p. 57 Protéine S p. 349 Inhibiteurs de la coagulation p. 235.

PROTÉINE C ACTIVÉE (RÉSISTANCE À LA R-PCa) FACTEUR V LEIDEN

La protéine C une fois activée (par la thrombine liée à la thrombomoduline) inhibe les facteurs V (proaccélérine) et VIII activés.

Chez certains patients, l'effet anticoagulant de cette protéine activée ne se produit pas. Il y a résistance à la protéine C activée (RPCa).

Dans la majorité des cas la résistance est liée à une mutation du gène de la proaccélérine désignée sous le nom de facteur V Leiden. Elle empêche la proaccélérine d'être clivée par la protéine C activée. D'où une persistance anormale du facteur V activé (proaccélérine activée) dans la circulation et une tendance à l'hypercoagulabilité.

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur citrate dans la proportion de 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang (concentration 3,2 %).

Dosage popssible chez les patients traités par l'héparine (le réactif contient uninhibiteur de l'héparine) et, depuis les tests de seconde génération, chez les malades traités par AVK.

Dosage habituellement couplé avec ceux des autres facteurs de thrombophilie.

Valeurs usuelles

Le test consiste à mesurer le TCA avant et après addition de Protéine C activée ;

Les résultats sont exprimés en ratio TCA après PCa/TCA sans PCa.

Valeur usuelle : ratio 2.10

Un résultat anormal fait rechercher la mutation Leiden en biologie moléculaire après PCR. Le test est entré dans la pratique courante et permet de distinguer sujets normaux, hétéro et homozygotes.

Clinique

L'anomalie, très rare en Afrique et en Asie, est fréquente en France présente dans environ 5 % de la population générale. La transmission est autosomale dominante.

C'est une cause de maladie thromboembolique mais son expression clinique paraît moins sévère que celle des déficits en Antithrombine, Protéine C ou S.

Voir Inhibiteurs de la coagulation, protéine C, page 235.

Remarque

Les résultats sont difficiles à interpréter en présence d'un anticoagulant de type lupique. *Voir anticorps antiphospholipides page 49.*

Protéine C-réactive ☛ C-réactive protéine

PROTÉINE S ANTICOAGULANTE

La protéine S est un inhibiteur de la coagulation, vitamine K-dépendant, synthétisé par le foie et par les cellules endothéliales. La protéine S potentialise l'action de la protéine C dont elle est le cofacteur. La protéine C inactive les facteurs Va (pro-accélérine activée) et VIII a (facteur antihémophilique A activé).

Précautions de prélèvement

Sang recueilli sur tube citraté dans la proportion de 1 vol de citrate pour 9 vol de sang, en l'absence de tout traitement par les antivitamines K depuis au moins un mois (relais par l'héparine).

Valeurs usuelles

Méthodes immunologiques : 15 à 30 mg/L.

Méthodes biologiques : % de l'activité d'un pool de plasmas normaux : 70 à 130 %.

À la naissance la protéine S est basse (30 %).

Clinique

Les déficits familiaux semblent assez rares (1 ‰), moins fréquents que ceux en protéine C ou la présence d'un facteur de Leiden. Comme eux, leur transmission se fait sur le mode autosomal dominant. Ils seraient responsables de 4 à 8 % des maladies thromboemboliques.

Les déficits les plus fréquents sont acquis liés à la prise d'estroprogestatifs, d'antiépiléptiques ou s'observant au cours des insuffisances hépatiques, des syndromes néphrotiques, de la grossesse (3e trimestre).

La recherche d'un déficit en protéine S est recommandée en cas de thrombose veineuse profonde avant 45 ans ou de thrombose veineuse profonde après 50 ans sans facteur favorisant évident (chirurgie, cancer) ou encore en cas de thrombose superficielle récidivante.

Elle est également indiquée avant toute contraception ou la première grossesse chez les femmes ayant un antécédent familial de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire avant 50 ans.

Voir page 351 Protéine C ; page 58 Antithrombine.

PROTÉINES SÉRIQUES (ÉLECTROPHORÈSE)

Bien qu'assez grossière la séparation des protéines sériques par électrophorèse (EPS) reste très utilisée en clinique.

Principe et modalités

L'examen consiste à soumettre les protéines du sérum à un champ électrique.
En milieu basique ces molécules amphotères se chargent négativement et, sous l'influence du champ électrique, migrent de la cathode vers l'anode.
Une fois séparées, les différentes fractions protéiques peuvent être colorées puis mesurées par densitométrie optique.
Le laboratoire fournit la bande du support, une courbe traduisant la densité optique des plages colorées, un tableau de chiffres.
En pratique quotidienne, on utilise l'EPS sur acétate de cellulose, en tampon véronal sodique, à pH 8,7. Un mL de sérum (et non de plasma, ce qui explique l'absence de fibrinogène sur les bandes) suffit à l'examen, mais le prélèvement ne doit pas avoir été hémolysé.

Électrophorèse normale

L'électrophorèse sépare cinq grandes fractions qui sont, dans l'ordre de mobilité décroissante, l'albumine, les alpha1, alpha2, bêta et gammaglobulines.
Il est facile de retenir leur coefficient de répartition : 2/3 d'albumine, 1/3 de globulines, lesquelles sont réparties selon une progression arithmétique de raison 4, ce qui aboutit aux valeurs approximatives suivantes chez l'adulte :

Albumine	α1-globuline	α2-globuline	ß-globuline	γ-globuline
60 %	4 %	8 %	12 %	16 %
43 g/L	3 g/L	6 g/L	9 g/L	12 g/L

Ces valeurs sont généralement retenues en raison de leur commodité mnémotechnique. Mais une large dispersion autour d'elles est possible.
En outre, il ne faut pas oublier que, même si des bandes distinctes sont obtenues par l'électrophorèse, chacune d'elle (sauf l'albumine), renferme plusieurs protéines.

Chez le nourrisson : les gammaglobulines sont basses. Les valeurs de l'adulte ne sont obtenues que vers deux ans.

Interprétation

L'interprétation de l'EPS se fonde autant sur le profil électrophorétique que sur les données chiffrées.

Il est souvent remarqué qu'albumine, ß et α1-globulines sont synthétisées par le foie, tandis que les γ-globulines sont le produit de l'activité lymphoplasmocytaire de sorte qu'un seul coup d'œil au profil électrophorétique permet de distinguer deux grands aspects pathologiques différents.

Toutefois si l'on a tendance à assimiler immuno et gammaglobulines c'est parce que les gammaglobulines ne sont constituées que d'immunoglobulines. Mais on trouve également des immunoglobulines dans les ß et les α2-globulines. Les IgA et les IgM sont surtout localisées dans la région des ß-globulines.

Clinique

Hypoalbuminémie (< 30 g/L)

Témoignant d'une insuffisance de synthèse ou d'une exagération des pertes protidiques, elle se voit essentiellement dans quatre situations :

– dénutrition ;

– insuffisance hépatocellulaire ;

– syndrome néphrotique ;

– malabsorption digestive.

Voir Albumine sérique, p. 16.

Syndrome inflammatoire

Un syndrome inflammatoire se traduit par une augmentation des α1 et surtout des α2-globulines, traduction électrophorétique de la synthèse par le foie de « protéines de l'inflammation » : haptoglobine, protéine C-réactive, orosomucoïde, α1-antitrypsine.

Hypergammaglobulinémie

Une augmentation diffuse, avec un aspect en dôme des gammaglobulines, est due à une stimulation polyclonale du système immunitaire. Elle se rencontre dans de nombreuses

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Protéinuries permanentes

– Une protéinurie permanente traduit une atteinte rénale.
– Les protéinuries abondantes supérieures à 3 g/24 heures et riches en albumine sont dues à une atteinte glomérulaire.
– Les protéinuries inférieures à 2 g/24 heures peuvent correspondre aussi bien à des lésions glomérulaires qu'à des lésions tubulaires.
– L'association d'une protéinurie à une leucocyturie oriente vers une néphropathie interstitielle, à une hématurie microscopique vers une atteinte glomérulaire.

Protéinuries glomérulaires

Les protéines glomérulaires sont habituellement abondantes.

Si la protéinurie est élevée, supérieure à 3 g/24 heures, et s'il existe en outre une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/L, elle s'intègre dans le cadre d'un syndrome néphrotique.

Le syndrome néphrotique se définit par l'association d'une protéinurie > 3 g/24 heures faite majoritairement d'albumine et d'une hypoalbubinémie < 30 g/L. Une hypogammaglobulinémie est habituelle alors que les $\alpha 2$ sont augmentées. Une hyperlipidémie est fréquente constituée d'une hypercholestérolémie entre 3 et 5 g/L (7,8 à 12,8 mmol/L) et d'une hypertriglycéridémie de 2 à 5 g/L (2,2 à 5,5 mmol/L). Un état d'hypercoagulabilité est présent dans un quart des cas lié notamment à la perte urinaire d'anticoagulants naturels : antithrombine et protéine S.

La cause habituelle d'un syndrome néphrotique chez l'enfant est la glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes (ou la hyalinose segmentaire et focale) ; chez l'adulte c'est la glomérulonéphrite extra-membraneuse (parfois associée à un cancer chez les patients âgés).

L'électrophorèse en gel de polyacrylamide (qui sépare les protéines selon leur masse moléculaire indépendamment de leurs charges) des urines permet de distinguer protéinuries sélectives et non sélectives :

– une protéinurie est dite « sélective » lorsqu'elle est composée de petites molécules : albumine à plus de 80 % et globulines de faible poids moléculaire (transferrine et alpha-2 globulines) ;
– une protéinurie est dite « non sélective » lorsqu'à l'albumine (< 80%) s'ajoutent de grosses molécules comme les immunoglobulines.

Les protéinuries sélectives correspondent à des lésions glomérulaires peu importantes, les protéinuries non sélectives à des lésions glomérulaires graves.

Des indices de sélectivité ont été établis de façon à quantifier ces notions. L'indice de Cameron mesure le rapport clairance IgG/clairance transferrine, c'est-à-dire le rapport de la clairance d'une protéine de fort poids moléculaire, l'IgG (PM = 160 000), à celle d'une protéine dont le poids moléculaire est proche de celui de l'albumine (PM = 88 000 d).

L'indice est inférieur à 0,1 en cas de protéinurie sélective, supérieur à 0,2 en cas de protéinurie non sélective.

Une protéinurie glomérulaire sélective isolée (sans hématurie, ni hypertension, ni insuffisance rénale) traduit souvent une glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimes, une protéinurie non sélective une glomérulonéphrite extramembraneuse, membranoproliférative ou extracapillaire.

Dans le syndrome néphrétique aigu, une protéinurie brutalement apparue s'associe à une hématurie des œdèmes, une HTA. Il traduit une glomérulonéphrite aiguë ou une glomérulonéphrite membranoproliférative au début.

L'existence d'une protéinurie glomérulaire est une indication à pratiquer une ponction-biopsie rénale, du moins chez l'adulte car chez l'enfant souffrant d'un syndrome néphrotique pur, la ponction-biopsie rénale peut être différée. La biopsie rénale précisera la forme histologique de la néphrite et son pronostic.

Protéinuries tubulaires

Les protéinuries tubulaires sont constituées de protéines de poids moléculaire inférieur à celui de l'albumine, filtrées par le glomérule et incomplètement réabsorbées par le tubule, comme la bêta-2-microglobuline ou les chaînes légères d'immunoglobulines.

Il peut s'y associer diverses enzymes comme la gamma-GT ou l'alanine amino-peptidase ou les LDH.

Les protéinuries tubulaires s'observent dans les tubulopathies congénitales, les néphrites interstitielles, les pyélonéphrites chroniques, les reins polykystiques.

Protéinuries globuliniques

Une protéinurie faite de globulines de façon quasi exclusive est due au passage dans les urines de chaînes légères monoclonales.

Le phénomène de thermosolubilité de Bence Jones permet parfois de les détecter, lorsque la concentration urinaire des chaînes légères excède 1 g/L mais, en pratique, la présence de chaînes légères dans les urines est détectée par l'électrophorèse qui met en évidence un pic étroit, monoclonal, souvent associé à d'autres protéines glomérulaires ou tubulaires, à des fragments d'immunoglobulines. La nature du pic monoclonal doit être précisée par immunofixation.

Voir Bence Jones p. 64.

Hidden page

Au-delà de 10 ng/mL, la probabilité qu'il s'agisse d'un adénome est très réduite (un PSA > 10 ng/mL associé à un toucher rectal suspect représente un risque de cancer de 80 %).
Une partie du PSA existe sous forme « libre », sans liaison avec une protéine vectrice comme c'est le cas pour le PSA « total ». Cette fraction libre est assez spécifique du tissu bénin : elle est augmentée en cas d'adénome, diminuée en cas de cancer où presque tout le PSA est sous forme liée.
Un rapport PSA libre/PSA total diminué de façon significative inférieur à 15 % est en faveur d'un cancer. Au-dessus de 25 %, il s'agirait plutôt d'un adénome. La prise en compte de ce rapport « pourrait éviter des biopsies chez des patients ayant un PSA entre 4 et 10 ng/mL » (Anaes).
En revanche il n'a pas été démontré que des techniques telles que la mesure de la densité du PSA (rapport entre le volume prostatique mesuré en échographie et le PSA) ou la cinétique (« vélocité » des Anglo-Saxons) du PSA (amplitude de l'augmentation du PSA à plusieurs mois d'intervalle) ont un intérêt pour le diagnostic précoce du cancer de la prostate (Anaes).

Suivi du traitement du cancer de la prostate

La concentration de PSA peut avoir une valeur pronostique : au-dessus de 50 µg/mL une atteinte ganglionnaire est très probable, au-dessus de 100 µg/mL les métastases sont quasi certaines.
En cas de prostatectomie totale le PSA doit devenir indétectable (en tout cas < 0,2 ng/mL) dans les trois mois. La persistance d'un PSA élevé après trois mois est signe de métastase.
Après radiothérapie, la baisse du PSA est plus lente : 12 à 24 mois.
Un traitement hormonal efficace abaisse la concentration de PSA au-dessous de 1 ng/mL. La remontée du PSA est le signe d'un échappement hormonal.

RAST ☛ IMMUNOGLOBULINES E (IGE)
RÉACTION BIOLOGIQUE DE LA GROSSESSE ☛ GROSSESSE

RECHERCHE D'ANTICORPS IRRÉGULIERS ANTI-ÉRYTHROCYTAIRES, RECHERCHE D'AGGLUTININES IRRÉGULIÈRES (RAI)

Cet examen est d'ordinaire appelé « Recherche d'agglutinines irrégulières » mais il est plus correct de l'appeler Recherche d'anticorps irréguliers car les anticorps recherchés sont des hémolysines de classe IgG et non pas des agglutinines de classe IgM. Il est obligatoire lors de l'examen prénuptial et deux fois au moins au cours de la grossesse.

Les anticorps irréguliers sont des anticorps anti-érythrocytaires présents dans le sérum de certains sujets, et dirigés contre d'autres antigènes de groupe sanguin que ceux du système A B O.

Ils sont dits irréguliers, car ils n'agglutinent pas directement les globules rouges porteurs de l'antigène. Pour les mettre en évidence il faut traiter les hématies par des enzymes (papaïne, trypsine) ou les placer en milieu albumineux.

Certains sont « naturels », détectés chez des sujets qui n'ont jamais été exposés à l'antigène correspondant. (Il s'agit le plus souvent d'anti-Lewis.) La plupart sont immuns après stimulation par transfusion ou grossesse.

Recherche

Pour rechercher les anticorps irréguliers on met le sérum du patient en présence d'un panel d'hématies de groupe O, portant les antigènes des principaux systèmes de groupes sanguins : Duffy, Kell, Lewis, Lutheran, Rh, etc. (un panel permet de tester une trentaine d'antigènes).

Les anticorps sont révélés soit par un test de Coombs indirect soit au moyen d'enzymes protéolytiques favorisant l'agglutination soit, mieux, par les deux méthodes (qui sont automatisables).

Le titrage des anticorps peut être réalisé par dilutions successives du sérum.

La recherche d'anticorps (d'agglutinines) irréguliers(e)s se pratique chez toute femme enceinte (arrêté du 26 avril 2002).

En dehors de l'urgence, une RAI est systématique avant toute transfusion de concentré de globules rouges (arrêté du 4 août 1994).

Recherche chez la femme enceinte d'une incompatibilité fœtomaternelle (IFM)

Chez la femme enceinte la recherche a pour objet le dépistage d'une incompatibilité fœtomaternelle (IFM). L'IFM est due à l'allo-immunisation d'une mère contre un antigène hérité du père, présent sur les hématies du fœtus et absent sur les hématies maternelles. La fixation des anticorps maternels circulants par les antigènes érythrocytaires fœtaux correspondants induit une anémie hémolytique. Celle-ci peut se produire *in utero* et conduire à la mort fœtale ou se manifester après la naissance : maladie hémolytique du nouveau-né. Dans ce dernier cas, la bilirubine produite par l'hémolyse, que les très faibles capacités de glycuro-conjugaison du nouveau-né ne peuvent éliminer dans la bile, se fixe dans les noyaux gris du cerveau. Il en résulte de graves séquelles neurologiques.

La recherche d'anticorps irréguliers chez les femmes enceintes de phénotype Rh négatif (RH -1) doit être pratiquée dès la déclaration de grossesse. Négative elle est répétée aux 6e, 8e et 9e mois car l'immunisation anti-D peut apparaître tardivement. Chez les femmes enceintes RH 1, elle n'est pratiquée qu'une fois.

La recherche comprend un test de dépistage global. Positif il est suivi de l'identification de l'anticorps et de son titrage. Le titre des anticorps est assez bien corrélé au risque hémolytique.

Dans la moitié des cas d'incompatibilité fœtomaternelle, la mère Rhésus négatif (RH -1) s'immunise contre les hématies d'un fœtus Rhésus positif (RH 1). Cette allo-immunisation est grave.

Moins graves sont les allo-immunisations antiRH3, anti RH2, anti RH5, anti FY1.

Transfusions

- Avant toute transfusion, la détection des allo-immunisations dans divers systèmes de groupes sanguins (Kell, Duffy, Kidd, Lutheran, etc.) permet d'éviter les accidents de transfusions par l'emploi de sang phénotypé, dépourvus des antigènes correspondant aux anticorps irréguliers détectés.
- Les allo-immunisations les plus fréquentes sont des immunisations anti-Kell, anti-E, anti-C, anti-Duffy a.
- On doit suspecter une allo-immunisation érythrocytaire devant toute insuffisance rénale et devant tout ictère survenant 7 à 15 jours après une transfusion (délai pendant lequel l'anticorps se développe).
- Des alloanticorps, dits naturels, peuvent se voir en l'absence d'immunisation transfusionnelle.

RÉNINE PLASMATIQUE (ARP)

La rénine est une enzyme sécrétée dans le rein par l'appareil juxta-glomérulaire en réponse à une baisse du volume intravasculaire.

La rénine libère, à partir de l'angiotensinogène présent dans le plasma, l'angiotensine I inactive qu'une enzyme de conversion transforme en angiotensine II.

L'angiotensine II, qui possède des propriétés vasoconstrtricrices, est le principal stimulus de la sécrétion d'aldostérone par la surrénale.

L'ensemble rénine, angiotensine, aldostérone régule la pression artérielle, le bilan sodé et potassique.

La rénine et l'aldostérone sont stimulées par la position debout.

Précautions de prélèvement

Le prélèvement doit être immédiatement centrifugé et congelé. Deux prélèvements sont habituellement réalisés : le premier sur le sujet couché depuis la veille au soir (ou au moins depuis deux heures) le second sur sujet debout après une heure de déambulation.

Exiger l'arrêt des hypnotiques, de tout antihypertenseur depuis 15 jours, de tout produit anti-aldolstérone depuis au moins trois mois.

Le dosage est couplé avec celui de l'aldostérone (*voir p. 22*).

Valeurs usuelles

Les résultats dépendent du réactif utilisé (se renseigner auprès du laboratoire), de l'âge et de la composition en sel du régime.

À titre indicatif, chez un adulte en régime normosodé :

– en position couchée : 5 à 24 pg/mL ;

– après orthostatisme : 15 à 50 pg/mL.

Les valeurs sont plus basses après 60 ans, plus élevées chez l'enfant.

Signification dans l'hypertension artérielle

Ce dosage sert à distinguer, dans le cadre des hypertensions avec hypokaliémies, les hyperaldostéronismes primaires et secondaires.

Le diagnostic d'hyperaldostéronisme primaire est évoqué devant l'association d'une rénine basse, non augmentée par l'orthostatisme, et d'une aldostérone élevée.
En revanche une rénine élevée avec aldostérone élevée et le signe d'un hyperaldostéronisme secondaire (sténose de l'artère rénale par exemple).
En cas d'HTA rénovasculaires par sténose de l'artère rénale, la mesure de la rénine dans les deux veines rénales aide à localiser la lésion et permet de prédire le résultat d'un geste chirurgical ou d'une angiodilatation.

Hidden page

La diminution des réticulocytes est très marquée dans les insuffisances médullaires quantitatives, où les cellules de la lignée érythroblastique sont en nombre insuffisant (leucémies et métastases médullaires ; aplasie médullaire toxique, infectieuse ou primitive).
Elle est moins marquée en cas d'insuffisance médullaire qualitative (anémies macrocytaires par carence en folates ou en vitamine B12).

Remarque

Il est inutile de doser les réticulocytes en cas d'anémie microcytaire car la microcytose traduit un trouble de la synthèse de l'hémoglobine, donc évidemment une anomalie médullaire.

RUBÉOLE (SÉRODIAGNOSTIC)

Il est pratiqué dans trois circonstances :

– chez toute jeune femme avant de décider d'une vaccination (sous contraception) ;
– au cours de l'examen prénuptial où il est obligatoire ;
– en cas de suspicion de rubéole chez une femme enceinte ou chez un nouveau-né.

Dans les deux premiers cas on cherche à savoir s'il existe ou non une immunité antirubéole, dans le dernier s'il existe une infection rubéolique en évolution.

Cinétique des anticorps

Au cours de la primo-infection rubéolique les anticorps apparaissent « avec l'éruption », soit 16 jours en moyenne après le contage. Leur titre augmente « en trois jours à trois semaines » jusqu'à un plateau qui se maintient plusieurs mois puis redescend progressivement en quelques années jusqu'à un taux résiduel (de niveau variable mais généralement faible).

La réponse anticorps est faite :

– d'IgM présentes pendant 3 à 6 semaines pour ne plus jamais réapparaître même en cas de réinfection, témoignant donc d'une primo-infection ;
– d'IgG, qui persistent et remontent seules, 7 à 10 jours après le contage, en cas de réinfection rubéolique.

Techniques de recherche

Le titrage des anticorps se fait par inhibition de l'hémagglutination (IHA) ou en Elisa.

Les techniques récentes (Elisa, « immunocapture ») permettent de rechercher facilement les anticorps de classe IgM et de distinguer primo-infection (dangereuse) et réinfection (sans risque).

Recherche de l'immunité rubéolique – Contrôle de l'efficacité d'une vaccination

Une immunité rubéolique naturelle ou après vaccination entraîne un taux d'anticorps variable mais supérieur à 1/20 en IHA.

Un taux inférieur (un seul examen suffit) indique l'absence d'immunité.

Hidden page

Hidden page

concentration de sodium par *kg* d'eau plasmatique est normale. Elle est donnée par la formule :

Natrémie corrigée = Na (mmol/L) × 1 000/1 000 – [protides (g/L) + lipides (g/L)]

Hyponatrémie (sodium sanguin < 130 mmol/L)

En dehors de ces deux cas, toute hyponatrémie est une hypo-osmolalité plasmatique. Elle a pour conséquence une hyperhydratation cellulaire qui peut être dangereuse (œdème cérébral) et dont il faut rechercher les signes chaque fois que l'hyponatrémie est sévère : nausées, céphalées, somnolence, confusion (troubles de la conscience).

L'hyponatrémie avec osmolalité plasmatique basse relève soit d'un déficit en sodium (hyponatrémie par déplétion), soit d'une surcharge hydrique du secteur extracellulaire (hyponatrémie par dilution). En réalité, toutes les hyponatrémies avec osmolalité plasmatique basse comportent une part de dilution.

Hyponatrémies par déplétion sodée

Des hyponatrémies par *déplétion sodée prédominante* s'observent en cas de pertes sodées. Ces pertes entraînent une déshydratation extracellulaire qui se traduit par une tachycardie, une hypotension orthostatique, un pli cutané, un hématocrite élevé, une insuffisance rénale fonctionnelle.

Les pertes peuvent être urinaires ou digestives :

– en cas de pertes urinaires la natriurie est haute, supérieure à 20 mmol/L. Les pertes sodées urinaires sont dues le plus souvent à un surdosage en diurétiques (cause très fréquente d'hyponatrémie chez les personnes âgées), plus rarement à une reprise de diurèse après levée d'obstacle urinaire ou IRA, à une insuffisance corticosurrénale à une néphrite avec perte de sel ;

– en cas de pertes digestives la natriurie est basse, inférieure à 10 mmol/L. Les pertes sodées d'origine digestive s'observent en cas d'aspirations prolongées, de vomissements répétés, de diarrhée importante.

Hyponatrémies de sécrétion par rétention hydrique

Des hyponatrémies *par rétention hydrique prédominante* s'observent dans deux situations différentes :

– dans l'une l'hyponatrémie est associée à une inflation extracellulaire, à des œdèmes, insuffisances cardiaques, syndromes néphrotiques, cirrhoses ascitiques. Diagnostic facile ;

– dans l'autre le secteur extracellulaire est normal. C'est le cas dans les grandes hypothyroïdies, les hypokaliémies profondes, et surtout le syndrome de sécrétion dite inappropriée de l'ADH.

Ce syndrome se reconnaît à l'association d'une hyponatrémie-hypo-osmolalité plasmatique avec une natriurèse conservée (> 20 mmol/L) malgré l'hyponatrémie (Schwartz et Bartter).
Le rapport osmolalité urinaire/osmolalité plasmatique est > 1.

Ce syndrome a des causes multiples : infections pulmonaires, cancers bronchiques à petites cellules, méningo-encéphalites, traumatismes crâniens, prise de barbituriques, d'opiacés, d'antidépresseurs tricycliques, de clofibrate, de vincristine, de carbamazépine ou de cyclophosphamide. Il est fréquent chez les sujets âgés traités par des associations polymédicamenteuses ou sur-hydratés au cours des canicules. Il est habituel dans les hyponatrémies postopératoires.

Hypernatrémie (sodium sanguin > 145 mmol/L)

L'hypernatrémie est bien plus rare que l'hyponatrémie.
Elle peut résulter d'un apport excessif en sodium :

- perfusion excessive de sérum salé ;
- alcalinisation trop brutale avec un sel de sodium.

En pratique courante elle est due à une déshydratation, c'est-à-dire à des pertes d'eau. Ces pertes peuvent être :

- rénales (diabète insipide vrai par lésion diencéphalo-hypophysaire ou néphrogénique) ;
- respiratoires (intubés, trachéotomisés, voyageurs exposés à une atmosphère chaudeet sèche) ;
- ou cutanées (coup de chaleur).

Toute hypernatrémie entraîne immédiatement une sensation de soif, sensation qui est un signe d'alerte extrêmement puissant et solide, disparaissant rarement. Si la soif est étanchée, la correction de la déshydratation fait disparaître l'hypernatrémie.

Ce signe ne s'observe donc que chez des patients privés de la possibilité de boire : nourrissons, vieillards confus, patients comateux, grabataires abandonnés, opérés mal surveillés.

SODIUM URINAIRE (NATRIURÈSE)

La natriurèse est le *débit* urinaire du sodium.

Valeurs usuelles

La natriurèse varie avec les apports sodés. Il n'y a donc pas de natriurèse « normale » à proprement parler.
En l'absence de pertes sodées digestives, chez un sujet dont le poids est stable, la natriurèse correspond aux apports alimentaires en Na. Elle se situe entre 100 mEq (soit 6 g de sel) et 200 mEq (soit 12 g de sel) par 24 heures.
Le rapport Na/K urinaire est > 1.

Clinique

L'étude de la natriurèse est indispensable au diagnostic des déplétions sodées :

- en cas de pertes extrarénales (digestives), la natriurèse est faible, inférieure à 10 mEq/L/24 heures et le rapport Na/K urinaire devient < 1 ;
- en cas de pertes rénales, la natriurèse est supérieure à 20 mEq/L/24 heures malgré la déplétion sodée et le rapport Na/K urinaire reste > 1.

Dans l'insuffisance rénale aiguë, la natriurie (c'est-à-dire non plus le débit mais la concentration du sodium urinaire) peut être utilisée en urgence, pour affirmer le caractère fonctionnel de celle-ci. En effet, dans l'IRA des hypovolémies et des états de choc, la réabsorption proximale et distale du sodium par des tubules intacts est intense, la natriurie est donc basse : < 20 mmol/L.
Ceci n'est vrai qu'à la condition que l'IRA ne soit pas due à des pertes hydrosodées rénales.

SPERMOGRAMME

Le spermogramme est l'un des premiers examens à pratiquer chez un couple stérile.

Technique

Le sperme est recueilli après trois à quatre jours d'abstinence. Une abstinence plus longue diminue la mobilité ; plus courte elle diminue le nombre des spermatozoïdes. Le recueil se fait par masturbation de préférence au laboratoire, ou en cas de réticence du patient au domicile, à condition d'apporter le sperme au laboratoire dans l'heure et de le transporter à la chaleur du corps entre 20 et 37 °C.
L'examen est pratiqué après avoir placé le sperme au bain-marie à 37 °C jusqu'à liquéfaction. Le volume de l'éjaculat est mesuré ainsi que le pH. On note l'aspect, la viscosité.
La mobilité des spermatozoïdes est appréciée au microscope à contraste de phase équipé d'une platine chauffante et notée selon les 4 classes de l'OMS.
Le nombre des spermatozoïdes est établi par numération après dilution adaptée. Leur morphologie est précisée, selon la classification de David, après étalement et coloration. Leur vitalité est jugée après coloration vitale.

Valeurs usuelles

Les valeurs de normalité permettant d'affirmer qu'un sperme est fécond ne sont pas définitivement établies.
D'après l'OMS, le sperme normal a un volume de 2 à 5 mL, un aspect opalescent. Il se liquéfie en moins de 30 minutes. Son pH est compris entre 7,2 et 7,8.
Il contient entre 40 à 200 millions de spermatozoïdes par µL, des leucocytes et quelques cellules épithéliales. Après l'émission, 80 % des spermatozoïdes sont mobiles. À 30 min au moins 50 % se déplacent encore, à trois heures 30 %. Des formes anormales sont présentes mais il y a normalement moins de 35 % d'anomalies de la tête, moins de 20 % d'anomalies du flagelle.
Le taux du fructose est compris entre 1 et 5 g/L (soit 5,5 à 27,5 mmol/L).

Hidden page

SYNACTHÈNE IMMÉDIAT (TEST AU)

Corticotrophine (ACTH) synthétique, le *Synacthène* (synACTHène) stimule la sécrétion du cortisol, celle des androgènes et à un moindre degré de l'aldostérone, de la même façon que l'ACTH naturelle. Il permet donc de juger de la sécrétion corticosurrénale. Il permet aussi de détecter un bloc de la stéroïdogenèse en mettant en évidence un excès de précurseurs en amont du bloc.

Protocole

Le test peut se faire en ambulatoire. On dose à 8 heures le matin (au moment où la sécrétion de cortisol est la plus basse) le cortisol plasmatique de base (ou éventuellement la 17 OHP ou l'aldostérone) et on injecte une ampoule de *Synacthène immédiat* à 0,25 mg en IM. La cortisolémie est dosée à nouveau 60 min plus tard. Elle est normalement multipliée par 2 et doit atteindre au moins 200 µg/L (550 nmol/L).
L'aldostérone doit s'élever de plus de 50 pg/mL. La 17 OHP doit rester inférieure à 10 ng/mL.

Interprétation

Une réponse normale permet d'écarter le diagnostic d'insuffisance surrénale primaire. Une réponse normale pour l'aldostérone et insuffisante pour le cortisol est évocatrice d'une insuffisance surrénale d'origine haute.
Une réponse insuffisante s'observe au cours des insuffisances surrénales primaires, mais également en cas d'insuffisance corticotrope prolongée qui atrophie les zones fasciculées et glomérulées. Elle traduit donc bien une insuffisance surrénale mais ne permet pas d'en préciser le niveau.
Une réponse exagérée de la 17 alpha-hydroxyprogestérone suggère un déficit en 21-hydroxylase (*voir p. 224 17 OHP*).

Hidden page

Hidden page

Réaction d'immunofluorescence ou FTA (*Fluorescent Treponema Antibody*)

Ce test utilise comme antigène des tréponèmes entiers, fixés sur lame. Dans un premier temps, on fait agir le sérum du malade dilué au 1/200 (d'où la dénomination de FTA 200) sur cet antigène. Les anticorps fixés sur les tréponèmes sont ensuite détectés par des antiglobulines marquées avec un fluorochrome. Les résultats sont exprimés en fonction de la dilution et de l'intensité de la fluorescence.

La spécificité du test FTA peut être accrue en absorbant au préalable le sérum du patient sur un extrait de tréponème de Reiter de façon à neutraliser les anticorps de groupe : FTA absorbé ou FTAabs. Le FTAabs-IgM détecte les anticorps de type IgM.

Le FTA est très sensible et très spécifique. Il est le premier à se positiver (8e jour du chancre), mais il est coûteux et sa technique est lourde (nécessité d'avoir un microscope à fluorescence), réalisée seulement dans des laboratoires spécialisés. Il est le seul indiqué pour le dépistage de la syphilis du nouveau-né.

Elisa

Des tests Elisa, faciles à réaliser, automatisables, très spécifiques, sont apparus récemment. Ils sont encore assez peu utilisés en France bien qu'ils se positivent très précocement (surtout les Elisa/IgM).

Résultats

Syphilis primaire

Les premiers anticorps à apparaître sont des IgM. Les techniques les plus sensibles à ce stade sont celles qui les dépistent (FTA-IgM, ELISA/IgM) vers le 8e jour. Le VDRL et le TPHA se positivent vers le 10e jour, le VDRL vers le 12e jour.

Avant le 8e jour l'utilisation d'un microscope à fond noir, lorsqu'elle est possible, permet de mettre en évidence des tréponèmes dans le chancre et de faire le diagnostic de syphilis, à un stade pré-sérologique.

Syphilis secondaire

Durant la syphilis secondaire tous les tests sérologiques, tréponémiques et non tréponémiques sont positifs avec des titres d'anticorps élevés.

Syphilis latente

Au stade de syphilis latente, la positivité du VDRL et du TPHA rend le diagnostic aisé mais avec le temps les titres diminuent et l'interprétation des sérologies est parfois difficile en cas de syphilis latente tardive.

Syphilis tertiaire

En cas de neurosyphilis les anticorps sont recherchés dans le LCR, mais comme les anticorps diffusent du sang vers le LCR, il est nécessaire pour confirmer un diagnostic de syphilis nerveuse d'évaluer la production intrathécale d'anticorps en comparant les titres d'anticorps, dans le sang et le LCR.

Syphilis néonatale

En cas de syphilis néonatale, il est indispensable de rechercher les anticorps de type IgM (FTAabs-IgM) pour différencier les anticorps antitréponémiques du nouveau-né de ceux reçus passivement de la mère. La présence d'IgM anti-tréponémiques dans le sang du nouveau-né traduit sa propre production d'anticorps et fait le diagnostic.

Suivi du traitement

– L'efficacité du traitement est jugée à l'aide de réactions quantitatives (VDRL + TPHA mais pas de FTA en routine), au 3e et au 6e mois. Le VRDL est le premier à se négativer après traitement ; c'est un bon marqueur de l'efficacité de celui-ci. Le titre du VDRL doit être divisé par 4 à 3 mois, par 16 à 6 mois.
– La négativation du VDRL se produit habituellement dans les deux ans pour une syphilis primo-secondaire, dans les cinq ans pour une syphilis latente (90 % des cas).
– La persistance du TPHA à taux faible est fréquente, et peut être interprétée comme une « cicatrice sérologique ». Le FTA, en revanche, se négative dans la majorité des cas.
– Chez les personnes exposées ayant une lésion cutanéo-muqueuse suspecte, toute nouvelle remontée des anticorps traduit une réinfection. Toute réinfection même purement sérologique doit être traitée.
– La syphilis est fréquemment associée à l'infection à VIH. Elle nécessite alors, un traitement plus prolongé.

Remarque
À l'heure actuelle, il n'existe pas de technique sérologique permettant de distinguer une syphilis d'une tréponématose endémique (pian, béjel, pinta).

TAUX DE PROTHROMBINE ☛ TEMPS DE PROTHROMBINE

TEMPS DE CÉPHALINE AVEC ACTIVATEUR TEMPS DE CÉPHALINE KAOLIN

Ce test explore les facteurs plasmatiques de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation.

Méthode

Le TCA est le temps de coagulation d'un plasma déplaquetté par centrifugation auquel sont ajoutés de la céphaline (substitut de l'apport plaquettaire), et un activateur des facteurs de la phase contact de la coagulation. Cet activateur a été longtemps du kaolin (temps de céphaline kaolin ou TCK) ; on a recours plus souvent à de la silice micronisée (temps de céphaline avec activateur ou TCA).

La mesure est effectuée par des appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Comme le recommande le Groupe d'étude en hémostase thrombose (GEHT), le sang doit être recueilli dans un tube à 3,2 % de citrate de sodium (109 mmol) : 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang.

Le test doit être réalisé dans les 4 heures qui suivent le prélèvement.

Valeurs usuelles

L'activateur raccourcit le temps de coagulation de sorte que le TCA est habituellement compris entre 30 et 40 s.

Le temps du malade est comparé à celui d'un plasma témoin. Le rapport temps du malade sur temps du témoin doit être compris entre 0,8 et 1,2.

Traitements anticoagulants

La mesure du temps de céphaline activée est utilisée pour régler et surveiller les traitements anticoagulants par l'héparine car le TCA est grossièrement corrélé à l'héparinémie.

– En cas de perfusion continue d'héparine à la seringue électrique, le moment du prélèvement est indifférent. En cas d'injection sous-cutanée ou intraveineuse discontinue, le prélèvement est fait à mi-temps entre deux injections (effet anticoagulant moyen) ou juste avant l'injection suivante (effet anticoagulant résiduel).
– On recherche généralement un temps du malade égal à 1,5 à 2 fois celui du témoin (consensus américain), à 2 à 3 fois celui du témoin soit une héparinémie de 0,3 à 0,6 UI/mL (consensus français). Si l'on mesure l'effet anticoagulant résiduel, le temps du malade doit être 1,5 fois celui du témoin ce qui correspond à une héparinémie de 0,15 UI/mL.
– Pour régler et surveiller les traitements anticoagulants par les antivitamines K, la mesure du TCA est associée à celle du temps de Quick (*voir p. 391 Temps de prothrombine*).

Allongements du TCA

Un allongement spontané du TCA de plus de 10 s par rapport au témoin, *avec temps de Quick normal*, autrement dit un allongement isolé du TCA traduit soit un déficit en l'un des facteurs de la voie intrinsèque (endogène) de la coagulation, soit l'existence d'un anticoagulant circulant.

Déficits de la voie intrinsèque

Les déficits de la voie intrinsèque les plus fréquents sont l'hémophilie A (déficit en VIII) et B (déficit en IX).

Maladie héréditaire dont la transmission est récessive liée au sexe (elle est transmise par les femmes qui sont conductrices mais non atteintes), l'hémophilie se traduit par des hématomes parfois graves, des hémarthroses douloureuses, déformant les articulations.

Le temps de saignement, le temps de Quick sont normaux. L'allongement du TCA est corrigé par un plasma normal ce qui montre qu'il n'y a pas d'anticoagulant circulant. Le facteur VIII (hémophilie A) ou IX (hémophilie B) est effondré.

Selon la concentration de ce facteur, on distingue des hémophilies majeures (moins de 1 % de facteur hémophilique), modérées (entre 1 et 5 %) et mineures (5 à 25 %).

Le temps de céphaline avec activateur permet de détecter une hémophilie même atténuée (alors que dans ce cas, temps de coagulation et consommation de prothrombine sont souvent normaux).

La maladie de Willebrand est une affection hémorragique constitutionnelle due à la diminution ou l'absence du facteur Willebrand qui est la protéine porteuse du facteur anti-hémophilique A (facteur VIII). Dans cette maladie le TCA est allongé proportionnellement au déficit

Hidden page

Hidden page

TEMPS DE PROTHROMBINE OU TEMPS DE QUICK (TAUX DE PROTHROMBINE)

Le temps de Quick explore la voie extrinsèque (exogène) de la coagulation : c'est le seul test à explorer cette voie.

Méthode

Le Temps de Quick est le temps de coagulation d'un plasma citraté (donc décoagulé) mis en présence de thromboplastine calcique, qui active le X et jouant le rôle d'activateur tissulaire de la coagulation court-circuite l'intervention des facteurs XII, XI et IX. La mesure s'effectue aujourd'hui à l'aide d'appareils automatiques.

Précautions de prélèvement

Comme le recommande le Groupe d'étude en hémostase thrombose (GEHT), le sang doit être recueilli dans un tube à 3,2 % de citrate de sodium (109 mmol) : 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang .

Avant d'interpréter un temps de Quick, il convient de s'assurer que le malade n'est pas sous héparine (car l'héparine, qui est une antithrombine, allonge le TQ) et que le fibrinogène est > 1 g/L (car les plasmas qui contiennent trop peu de fibrinogène ne coagulent pas bien).

Mesurer le temps de thrombine (*voir p. 391*) permet de détecter rapidement ces deux situations.

Valeurs usuelles

– Le temps de Quick (TQ) normal est compris entre 12 et 14 s selon les réactifs utilisés.

– En France les résultats sont plus souvent exprimés en pourcentage par rapport à un témoin. Il est permis de le regretter car cette présentation n'est pas sans inconvénient. Le taux de prothrombine (TP) est normalement supérieur à 70 %.

Traitement par les antivitamines K

– Le TQ (ou TP) est très employé pour juger de l'efficacité d'un traitement anticoagulant par les antivitamines K car il est sensible à la diminution de trois des facteurs vitamine K-

dépendants, les facteurs II, VII et X (en revanche le facteur IX, également vitamine K-dépendant, n'est pas pris en compte).

– Au cours d'un traitement par les AVK, la zone thérapeutique se situe entre 25 et 35 %.
– Il est souhaitable d'associer à la mesure du TP un autre test de la coagulation, comme le temps de céphaline activée (TCA), car la dépression des seuls facteurs vitamine K-dépendants ne garantit ni que l'hypocoagulabilité est efficace, ni qu'elle n'est pas dangereuse. On recherche un TCA entre une fois et demie et deux fois celui du sujet normal.
  – Si le TCA reste peu allongé, malgré une baisse satisfaisante du TP, on peut augmenter la posologie sans toutefois laisser le TP descendre au-dessous de 20 %.
  – Si le TCA est augmenté, malgré un TP élevé supérieur à 45 %, il est inutile (et dangereux) d'augmenter la dose d'AVK.
– Les contrôles doivent être répétés fréquemment au début du traitement ; ensuite ils peuvent être espacés. On demandera, par exemple, un contrôle tous les deux jours jusqu'à l'obtention d'un équilibre thérapeutique confirmé par deux examens successifs, puis tous les quatre jours les deux semaines suivantes, puis toutes les semaines et enfin tous les mois.
– Les résistances aux AVK sont très rares. Aussi en cas d'échec, doit-on s'assurer, avant de changer de traitement, que le médicament a bien été pris, a bien été absorbé et qu'il n'interfère pas avec un autre.
– En raison de l'absence de standardisation de la thromboplastine, le TP n'est pas reproductible d'un laboratoire à l'autre ce qui rend difficile l'ajustement du traitement lorsque les malades changent de laboratoire.
– Pour supprimer cet inconvénient, il a été proposé d'exprimer les résultats sous la forme d'un index « INR » (*International Normalised Ratio*) ; dans ce système, la zone thérapeutique se situe entre 2 et 3 pour la pathologie veineuse, entre 3 et 4,5 chez les porteurs de valves. Plus l'INR est élevé plus le TP est bas (*voir p. 236 INR*).

Allongement du temps de Quick

L'interprétation d'un allongement du TP, en l'absence d'un allongement du temps de thrombine ou de traitement par les AVK, nécessite le dosage de chacun des éléments du complexe prothrombique : proconvertine (VII), prothrombine (II), proaccélérine (V), facteur Stuart (X). Leur dosage s'effectue au moyen de plasmas déficitaires en ces facteurs. Ils sont faits par le laboratoire dès lors que le TQ n'est pas demandé dans le cadre de la surveillance d'un traitement anticoagulant.

Les résultats sont exprimés en pourcentage par rapport à un plasma témoin auquel est attribué par construction un taux de 100 %.

Chez le sujet normal le taux des différents composants du complexe prothrombique sont compris entre 70 et 100 %.

Il est des déficits constitutionnels en chacun des facteurs. Ils sont exceptionnels.

Hypovitaminoses K

La diminution des facteurs II, VII et X, facteurs vitamine K-dépendants, traduit un déficit en vitamine K. Ce dernier est rarement dû à une carence alimentaire. Il est provoqué soit par un défaut d'absorption de la vitamine K, en raison d'une malabsorption, soit par une cholestase. Ordinairement, c'est le facteur VII qui baisse le premier. Le TQ est alors diminué, alors que le TCA reste normal et ne s'allongera que plus tard lorsque tous les facteurs vitamine K-dépendants du complexe prothrombique auront baissé. L'injection de 10 mg de vitamine K corrige le déficit en 10 à 12 heures (le test de Koller classique exige trois injections à 24 heures d'intervalle).

La vitamine K n'est pas indispensable au facteur V dont la synthèse est diminuée par l'insuffisance hépatocellulaire mais reste normale en cas de cholestase.

L'hypovitaminose K physiologique du nouveau-né peut être accentuée et prolongée par une anomalie de la flore intestinale ou une immaturité hépatique. Ces phénomènes sont reconnus sur l'abaissement du TP au-delà du délai physiologique : huit jours après la naissance.

Insuffisance hépatocellulaire

Le TQ apprécie globalement tous les facteurs de la coagulation synthétisés par le foie : facteurs I, II, V, VII et X. Seul le facteur VIII provient d'une synthèse extra-hépatique.

Une insuffisance hépatique modérée se traduit par une baisse du facteur VII qui est le premier à diminuer (en raison de sa durée de vie très courte), puis du facteur X.

Dès que l'insuffisance hépatique est tant soit peu sévère (destruction fonctionnelle d'au moins la moitié des hépatocytes), le facteur II puis le facteur V diminuent à leur tour de sorte que l'on assiste à un allongement du TQ avec diminution des facteurs II, VII + X et V, associée souvent à une baisse du fibrinogène.

En cas de cirrhose, il y a souvent thrombocytopénie (hypersplénisme) et dysfibrinogénémie. Cette dernière contribue à l'allongement du temps de Quick.

Coagulopathie de consommation (CIVD)

Le syndrome de coagulation intravasculaire disséminée est dû à une activation importante et disséminée de la coagulation qui provoque la formation de thrombi fibrino-plaquettaires dans les organes, en particulier le foie et le rein. Il se traduit par des hémorragies et des nécroses tissulaires.

Au cours des CIVD sont consommées des plaquettes et quatre facteurs de coagulation (I, II, V et VIII), ce qui entraîne leur abaissement. Il existe donc une thrombopénie et un allongement

Hidden page

Hidden page

– Ivy « trois points » : 3 à 5 min.
– Ivy « incision » : 4 à 8 min, en tout cas inférieur à 10 min. (Le temps d'Ivy « incision » est plus long car le saignement ne s'arrête que lorsque le clou hémostatique est capable de résister à la pression.)

Clinique

Un allongement du TS *ne peut être interprété sans une numération des plaquettes*. En effet la première cause d'allongement du TS est la thrombocytopénie. Il faut une thrombopénie importante < à 100 G/L voire inférieure à 20 G/L.
En l'absence de thrombopénie franche un allongement du TS met en évidence soit une thrombopathie (exceptionnellement congénitale le plus souvent acquise, iatrogène) soit une maladie de Willebrand qui est une maladie fréquente (3 % de la population générale) sous sa forme modérée.

Thrombopathies

Les thrombopathies médicamenteuses, de loin les plus fréquentes, sont dues à l'aspirine, à la ticlopidine, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. L'anomalie peut persister une semaine après l'arrêt des médicaments. Elle doit être recherchée avant de discuter les autres causes.
En l'absence de thrombopénie, de prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de ticlopidine, et s'il existe des antécédents familiaux d'hémorragies, ou des hémorragies survenues tôt dans la vie, il convient d'évoquer une thrombopathie constitutionnelle.
Les thrombopathies constitutionnelles sont exceptionnelles. Elles sont dues à des anomalies structurelles des mégacaryocytes ou des plaquettes, généralement transmises de façon récessive. Parmi elles :
– les thrombopénies congénitales avec amégacaryocytose avec ou sans aplasie du radius ;
– le syndrome de Wiscott-Aldrich, de transmission récessive liée à l'X, marqué par un eczéma, une susceptibilité aux infections, une thrombopénie microcytaire ;
– la dystrophie thrombocytaire hémorragipare de Bernard-Soulier, transmise de façon autosomique récessive, avec des plaquettes géantes sur les frottis et un déficit d'agrégation à la ristocétine ;
– la maladie de May-Hegglin caractérisée par des plaquettes géantes et des anomalies des polynucléaires qui présentent des inclusions basophiles ou corps de Döhle ;
– le syndrome des plaquettes grises associant une thrombopénie modérée et des plaquettes de grande taille sans granulations azurophiles.
Diagnostic sur des tests d'agrégation plaquettaire et en cytométrie de flux dans des laboratoires spécialisés.

Maladie de Willebrand

La maladie de Willebrand est due à la diminution ou l'absence du facteur Willebrand (VWF) qui est la protéine porteuse du facteur anti-hémophilique A (facteur VIII). Sa transmission est le plus souvent autosomale dominante.

Son diagnostic est fondé sur l'allongement du TS associé à un allongement du TCA et une diminution de l'agrégation plaquettaire en présence de ristocétine.

Le TCA est allongé par diminution **de l'activité** du facteur antihémophile A (facteur VIIIc). Le patient atteint de maladie de Willebrand synthétise normalement le facteur VIIIc (ce n'est pas un hémophile) mais son facteur VIIIc, faute d'être lié au facteur Willebrand est détruit dans la circulation et n'est pas fonctionnel.

Le facteur Willebrand peut être dosé par des méthodes immunologiques (Elisa ou Laurell) ou biologiques (activité cofacteur de la ristocétine).

Remarque

Le temps de saignement (qui explore l'hémostase primaire et non la coagulation) est normal dans les maladies de la coagulation proprement dite (l'hémophilie par exemple). Toutefois il peut être allongé en cas d'anomalies majeures de la coagulation : hémophilie sévère, surdosage massif en AVK.

TEMPS DE THROMBINE – TEMPS DE REPTILASE

C'est le test fondamental de la dernière phase de la coagulation au cours de laquelle le fibrinogène se transforme en fibrine.

Méthode

Le temps de thrombine est la mesure du temps de coagulation d'un plasma citraté (donc décoagulé) auquel est ajoutée de la thrombine calcique qui active la transformation du fibrinogène en fibrine et court-circuite les phases ayant précédé cette transformation.

Pour rendre mesurable cette courte étape (le passage du fibrinogène en fibrine), la thrombine est beaucoup diluée.

Précautions de prélèvement

Comme le recommande le Groupe d'étude en hémostase thrombose (GEHT), le sang doit être recueilli dans un tube à 3,2 % de citrate de sodium (109 mmol) : 1 volume de citrate pour 9 volumes de sang.

Valeurs usuelles

Le temps de thrombine est normalement compris entre 15 et 20 s.

Clinique

Le temps de thrombine est allongé, supérieur à 1 min, lorsque se produit une hypofibrinogénémie ou lorsque se trouve dans le plasma une antithrombine.

Hypofibrinogénémies : dysfibrinogénémies

Les baisses du fibrinogène au-dessous de 1 g augmentent le temps de thrombine et s'observent dans les défauts de synthèse hépatique (cirrhose, hépatites) ou les CIVD.

Il en est de même lorsque le fibrinogène est de mauvaise qualité (cirrhoses ou hépato-carcinomes) ou lorsqu'il existe dans le sang un inhibiteur de la polymérisation de la fibrine : immunoglobuline monoclonale, PDF, etc.

Hidden page

Hidden page

L'hypogonadisme testiculaire peut être congénital comme dans le *syndrome de Klinefelter* (atrophie gonadique, gynécomastie, grande taille avec macroskélie, stérilité, existence d'un chromosome X surnuméraire au caryotype), l'anorchidie congénitale, ou acquis, traumatique ou chirurgical, séquelles d'orchite. La baisse de la testostérone s'accompagne d'une élévation de FSH et à un moindre degré de LH.

Lorsque l'hypogonadisme est d'origine hypothalamo-hypophysaire comme dans les tumeurs suprasellaires (craniopharyngiome, tumeur hypothalamique), les adénomes à prolactine ou le *syndrome de Kallmann* de Morsier, la FSH et la LH sont normales ou basses, témoignant de l'origine centrale de l'hypogonadisme (hypogonadismes hypogonadotrophiques).
Le syndrome de Kallmann, le plus fréquent des déficits gonadotropes congénitaux de l'homme, est généralement découvert à l'occasion d'un impubérisme, d'une cryptorchidie, d'une anosmie avec aplasie des bulbes olfactifs visible en IRM. Les autres hypogonadismes hypogonadotrophiques sont associés à une obésité par anomalie de la leptine ou idiopathiques.
L'hémochromatose primitive est une cause souvent méconnue d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

Hirsutismes

Chez la femme, le dosage de la testostérone plasmatique couplé à celui de la delta-4-androstènedione et éventuellement de la 17 OH progestérone après épreuve au *Synacthène* a une bonne valeur d'orientation en cas d'hirsutisme.

Une testostérone normale, associée à une delta-4 plasmatique normale ou modérément augmentée, avec des cycles normaux, correspond à un *hirsutisme idiopathique* lié à une hypersensibilité du follicule pilosébacé (que pourra confirmer la mesure du 3 alpha-androstènediol, qui reflète l'activité de la 5 alpha-réductase cutanée et dont l'élévation témoigne d'une consommation excessive d'androgènes par le follicule pilosébacé).

Une testostérone comprise entre 0,8 et 1,5 ng/mL, avec une augmentation parallèle de la delta-4-androstrènedione (supérieure à 2,5 g/L), une LH plasmatique augmentée répondant de façon explosive à la stimulation par LH-RH alors que la FSH reste normale ou basse, suggèrent une dystrophie ovarienne (*ovaires polykystiques*). L'échographie montre deux gros ovaires avec de nombreux petits kystes et surtout une hypertrophie du « stroma ». La concentration plasmatique d'E2 est normale en phase folliculaire précoce, mais ne varie pas au cours du cycle. Le test aux progestatifs est positif.

Une testostérone plasmatique supérieure à 2 ng/mL, associée à une 17 OH progestérone normale après une épreuve au *Synacthène* (ce qui élimine un bloc de la 21-hydroxylase à révélation tardive), évoque une *tumeur* virilisante de l'*ovaire* (arrhénoblastome) ou de la *corticosurrénale* surtout si l'hirsutisme est apparu brusquement et tardivement avec des

Hidden page

THIAMINE

La thiamine (ou vitamine B1) participe à de nombreuses réactions enzymatiques concernant le métabolisme glucido-lipidique (cycle de Krebs, shunt des pentoses, etc.).
Sa carence entraîne des lésions nerveuses.

Précautions de prélèvement

10 mL de sang sur tube hépariné, à transporter dans la glace ; éviter toute hémolyse (les hématies contiennent 80 % de la thiamine sanguine).

Valeurs usuelles

– Thiamine totale : > 20 µg/L soit 60 mmol/L.
– TPP : 15 à 4,5 nmol/L soit 5 à 15 µg/L.

Facteurs de conversion :
– *µg × 2,9 = nmol*
– *nmol × 0,3 = µg*

Clinique

La carence en vitamine B1 est la cause principale des polynévrites et des encéphalopathies alcooliques (Gayet Wernicke, Korsakoff, myélinose centropontique). Le dosage de la thiamine sérique peut aider à ces diagnostics.
Toutefois, plutôt que d'avoir à demander ce dosage coûteux qui n'est réalisé que par quelques laboratoires spécialisés, mieux vaut prévenir ces affections par l'injection systématique de vitamine B1 à l'alcoolique, notamment en cas de perfusion de sérum glucosé.

THYROCALCITONINE (TCT)

Cette hormone est un marqueur du cancer médullaire de la thyroïde.

Valeurs usuelles

Forme monomérique : moins de 10 pg/mL.
Après injection IV lente de 5 µg/kg de pentagastrine (*Peptavlon*) : moins de 30 pg/mL.

Clinique

Les cancers médullaires de la thyroïde (5 à 10 % des tumeurs malignes de la thyroïde) dérivent non pas des cellules folliculaires, comme les autres cancers de la thyroïde, mais des cellules C, parafolliculaires, provenant de la crête neurale. Ils sécrètent de la calcitonine (hCT) et parfois de l'antigène carcino-embryonnaire (ACE).
La calcitonine est en général très élevée, supérieure à 100 pg/mL. Elle est stimulable par la pentagastrine.
Ces tumeurs résultent d'une mutation sporadique ou familiale du proto-oncogène RET de type 2. Il est possible de détecter la mutation de RET dans l'ADN leucocytaire et de faire un dépistage très précoce chez l'enfant.

THYROGLOBULINE

Constituant principal de la colloïde thyroïdienne, la thryroglobuline est le support de la synthèse, du stockage et de la libération des hormones thyroïdiennes.
Sa concentration plasmatique est corrélée avec l'abondance du tissu thyroïdien.

Précautions de prélèvement

La présence d'anticorps antithyroïdiens anti-Tg interfère avec les techniques de dosage. Les rechercher avant de valider le résultat.

Valeurs usuelles

Dépendent de la méthode de dosage utilisée. Se renseigner auprès du laboratoire et si le dosage doit être répété, le faire dans le même laboratoire.
À titre indicatif : moins de 40 µg/L (ng/mL).

Clinique

La thyroglobuline augmente dans la plupart des affections thyroïdiennes : hypertrophies (goitres, nodules) inflammations (thyroïdites) hyperfonctionnements (maladie de Basedow, nodule toxique, etc.).Aussi son dosage n'a-t-il que peu d'indications.

Il est utilisé comme marqueur de l'évolution des *cancers thyroïdiens* dans la mesure où la présence de thyroglobuline dans le plasma témoigne de l'existence d'un tissu thyroïdien.
Après thyroïdectomie totale ou radiodestruction isotopique, la thyroglobuline doit devenir indétectable. Sa réapparition doit faire rechercher une récidive tumorale ou une métastase décelable par une scintigraphie corps entier. Dans cette indication, le dosage de la thyroglobuline peut être rendu plus sensible après stimulation par la TSH humaine recombinante (rTSH).

Il aide au dépistage des *thyrotoxicoses factices* : la prise clandestine d'hormones thyroïdiennes induit une thyrotoxicose sans goitre avec scintigraphie blanche. Le contraste entre l'hyperhormonémie thyroïdienne et l'effondrement de la Tg confirme le diagnostic.

THYROXINE LIBRE (T4 LIBRE – *FREE T4* : FT4-T4L)

La thyroxine T4, qui représente 80 % de la production hormonale de la thyroïde, circule dans le plasma liée à des protéines vectrices (TBG, TBA) dont la concentration varie en fonction de multiples facteurs.

La fraction libre (FT4), bien que quantitativement très faible (0,05 % de la T4), est la seule active.

C'est la T4 libre qui est mesurée pour évaluer la fonction thyroïdienne.

Valeurs usuelles

Varient selon les techniques de dosage. Les faire préciser par le laboratoire. En moyenne, elles sont comprises entre 10 et 35 pmol/L (8 à 28 ng/L).

Facteurs de conversion : pmol × 0,8 = ng   ng × 1,3 = pmol.

Clinique

Hyperthyroïdies

La FT4 est augmentée dans l'hyperthyroïdie, quelle qu'en soit la cause (maladie de Basedow, adénome toxique, goitre multinodulaire toxique, thyroïdite de de Quervain, thyroïdite auto-immune, etc.). Son retour à la normale est un critère de guérison.

La TSH est toujours diminuée.

Lorsque, de façon exceptionnelle, T4 libre et TSH sont toutes deux élevées, il faut suspecter :

– un adénome hypophysaire thyréotrope ;

– un syndrome de résistance aux hormones thyroïdiennes ;

– l'existence d'une immunoglobuline interférant avec le dosage.

Hypothyroïdies

La FT4 est diminuée dans l'hypothyroïdie.

Cette diminution peut être isolée, laissant la T3 normale.

Elle s'accompagne d'une élévation de la TSH lorsque l'hypothyroïdie est primaire, d'une TSH normale ou basse avec réponse insuffisante à la TRH lorsque l'hypothyroïdie est secondaire, due à une insuffisance hypophysaire.

Chez l'adulte, l'hypothyroïdie primaire ou basse peut résulter d'une involution spontanée du corps thyroïde (atrophie thyroïdienne idiopathique, cause la plus fréquente surtout chez la femme), d'une thyroïdite chronique auto-immune (Hashimoto), d'un traitement par les ATS à fortes doses sur une longue période, d'un traitement par le lithium ou la cordarone (2 % des traitements par la cordarone).

Chez l'enfant, l'hypothyroïdie primaire est due dans 20 % des cas à des troubles congénitaux de l'hormonogenèse.

L'hypothyroïdie secondaire, bien plus rare, s'intègre dans un tableau d'insuffisance hypothalamohypophysaire. Elle est peu marquée cliniquement et biologiquement.

Remarque

L'amiodarone (*Cordarone*) entraîne, en dehors de toute thyréotoxicose, une augmentation de la thyroxine (T4) totale et libre, de la tri-iodothyronine inverse (rT3), et une diminution de la tri-iodothyronine (T3).

Ces modifications sont dues à une inhibition par la *Cordarone* de la désiodation périphérique de la T4 vers la T3 au profit de la T3 inverse.

Elles doivent être distinguées des hypothyroïdies et hyperthyroïdies vraies induites par l'amiodarone. S'aider du dosage de la TSH ultrasensible.

TOXOPLASMOSE (SÉRODIAGNOSTIC DE LA)

La toxoplasmose, une parasitose due à *Toxoplasma gondii* très répandue en France, reste habituellement asymptomatique chez l'immunocompétent. Elle peut être très grave chez la femme enceinte en raison du risque de transmission au fœtus et chez l'immunodéprimé.

Cinétique des anticorps

Les anticorps IgM, IgA et IgE sont les premiers synthétisés apparaissant une semaine après la contamination.

Les IgM restent détectables de trois mois à un peu plus d'un an selon les sujets comme l'ont montré de récentes techniques de détection.

Les IgA et les IgE ont une évolution parallèle à celle des IgM mais sont détectables au maximum pendant 6 mois.

La cinétique des IgG est différente selon les antigènes qui les suscitent et donc selon les techniques utilisées.

Les techniques qui utilisent le toxoplasme entier, immunofluorescence indirecte (IFI) ou test de lyse (= test de Sabin et Frydman = Dye-test) dépistent plus précocement les anticorps que les tests qui utilisent un antigène extrait du parasite (Elisa, hémagglutination) car la réponse humorale est d'abord dirigée contre les antigènes membranaires et secondairement contre les antigènes cytoplasmiques.

Les anticorps anti-antigènes membranaires (ou de surface) apparaissent 1 à 2 semaines après la contamination, atteignent leur maximum vers 2 mois et décroissent lentement à partir du 6e mois. Les anticorps anti-antigènes solubles (ou cytoplasmiques) apparaissent 4 semaines après la contamination, atteignent leur maximum entre 3 et 6 mois puis décroissent lentement.

Les IgG persistent indéfiniment à un titre faible.

Méthodes

Plusieurs techniques sont commercialisées qui n'utilisent pas les mêmes antigènes, ne mettent pas en évidence les mêmes anticorps et ne sont donc pas strictement comparables. D'où la nécessité de traiter les sérums successifs d'une même patiente dans le même laboratoire.

À l'exception du Dye-test (ou test de lyse ou test de Sabin et Feldman) qui reste la technique de référence, les anciennes méthodes sont remplacées aujourd'hui par des tests Elisa (certains automatisés) utilisant des antigènes de plus en plus purifiés et capables de différentier les anticorps appartenant aux différentes classes IgM, IgG, IgA.

Les résultats sont exprimés en UI par comparaison avec un sérum étalon uniquement pour les IgG.

Lorsque les techniques habituelles ne permettent pas de trancher, le test de mesure de l'avidité des IgG par Elisa permet de distinguer une toxoplasmose aiguë d'une toxoplasmose chronique.

L'avidité correspond à la force de liaison d'un anticorps avec un antigène. Elle augmente au cours de la réponse immunitaire de sorte qu'un indice d'avidité élevé permet d'exclure une toxoplasmose récente.

Valeurs usuelles

– IgG < 8 UI/mL : sujet non « immun » ou séronégatif vis-à-vis du toxoplasme.
– IgG comprises entre 8 et 300 UI/mL : toxoplasmose ancienne, « immunité » probable.
– IgG > 300 UI/mL : toxoplasmose évolutive probable, à confirmer par un second prélèvement et la recherche des IgM ou des IgA.

Seule l'analyse en parallèle de 2 sérums prélevés à distance (3 semaines), dans le même laboratoire, par la même technique, permet une conclusion définitive.

Une stabilité du titre est en faveur d'une infection antérieure à 2 mois.

Clinique

Le dépistage sérologique est une obligation légale lors de l'examen prénuptial et au moment de la déclaration de grossesse. Les sérums doivent être conservés 1 an.

Toxoplasmose et grossesse

Le danger de toxoplasmose congénitale est d'autant plus grand que la transmission est tardive, mais l'atteinte fœtale est d'autant plus sévère que la contamination maternelle est précoce.

L'examen sérologique permet d'affirmer qu'une jeune femme est protégée contre une primo-infestation toxoplasmique si son titre d'anticorps est faible, compris entre 10 et 200 UI/mL, sans IgM, ce qui témoigne d'une infection ancienne passée inaperçue.

Une femme séronégative doit être surveillée mensuellement pendant toute sa grossesse. Une toxoplasmose acquise récente, susceptible de contaminer le fœtus, est reconnue sur l'appari-

tion d'IgM et/ou d'IgA confirmée par deux prélèvements et sur l'élévation des IgG à deux prélèvements successifs.

En cas de séroconversion il est indispensable de dater celle-ci le plus précisément possible car de cette date dépend largement la conduite à tenir. Si elle ne peut être fixée faute d'une surveillance régulière, cette datation se fonde sur le titrage d'IgG spécifiques les unes précoces les autres tardives par des méthodes mettant en œuvre des antigènes différents.

Toxoplasmose congénitale

Le diagnostic anténatal de toxoplasmose *in utero* repose sur l'échographie, et à partir de la vingtième semaine sur l'amniocentèse et le prélèvement de sang fœtal.

La synthèse d'IgM par le fœtus est trop lente et trop faible pour pouvoir être utilisée. C'est l'inoculation intrapéritonéale à la souris et la mise en culture sur cellules du sang fœtal et du liquide amniotique qui apporteront la preuve de l'infection fœtale. La recherche de fragments d'ADN parasitaire par PCR dans le sang fœtal et le liquide amniotique permet une réponse plus rapide.

À la naissance, les IgM sont décelées dans le sang du cordon dans 80 % des cas. Le titre d'IgG de l'enfant est le même que celui de sa mère (les IgG passent la barrière placentaire). *Toxoplasma Gondii* peut être détecté dans le placenta par PCR et inoculation à la souris.

Toxoplasmose et immunodépression

La toxoplasmose cérébrale est fréquente au cours du sida. Son diagnostic se fonde sur l'existence de signes neurologiques en foyers, sur les images en cocardes au scanner et sur une évolution favorable après traitement spécifique. Mais les variations du titre des anticorps ne concourent pas à ce diagnostic ; les IgM sont le plus souvent absentes et les IgG n'augmentent pas de façon significative.

Aussi le diagnostic est-il porté sur la détection de *Toxoplasma gondii* par PCR dans le sang, le LCR, ou un lavage broncho-alvéolaire.

TRANSAMINASES (ALAT/ASAT)

Les transaminases (ou aminotransférases, terme recommandé) sont actives dans le foie, le cœur et les muscles. Elles passent dans le sérum en cas de cytolyse hépatique ou musculaire. En clinique, on évalue l'activité de l'alanine-aminotransférase (ALAT, anciennement GOT) présente dans le foie et celle de l'aspartate-aminotransférase (ASAT, anciennement GOT) présente dans le cœur et en moindre quantité dans le foie.

Précautions de prélèvement

Éviter toute hémolyse car l'activité transaminasique des globules rouges est 10 fois celle du plasma.
Éviter les dosages après un frisson, un exercice physique, une injection IM qui peuvent augmenter les transaminases.

Valeurs usuelles

Elles varient avec les laboratoires.

En général < 30 UI/L.

Les techniques préconisées par la Société française de biologie clinique donnent à 30 °C les valeurs suivantes :

– ALAT : 5 à 35 UI/L ;

– ASAT : 5 à 40 UI/L.

Clinique

L'élévation des transaminases s'observe dans les cytolyses hépatiques et les nécroses musculaires. Les ALAT augmentent plus que les ASAT dans les maladies du foie et les ASAT plus que les ALAT dans les nécroses musculaires.
L'augmentation est souvent exprimée en multiples des valeurs usuelles (5N, 15N, 100N, etc.).

Affections hépatobiliaires

– Une augmentation très importante des ASAT et surtout des ALAT (N × 10 à N × 100) s'observe dans les cytolyses des hépatites virales, toxiques, médicamenteuses ou du foie, de

Hidden page

TRANSFERRINE CARBOXY-DÉFICIENTE OU TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN CARBOHYDRATE (CDT) OU TRANSFERRINE DÉFICIENTE EN ACIDE SIALIQUE

Protéine de transport du fer, synthétisée dans le foie, la transferrine est une glycoprotéine dont les chaînes oligosaccharidiques comportent à leur extrémité un nombre variable d'acides sialiques, qui définissent six isoformes.

Dans le plasma, les formes très sialylées, penta ou tetrasialylées représentent la quasi-totalité de la transferrine. Il y a très peu (< 2 %) de formes mono- ou désialylées.

L'alcool réduit la synthèse des isotransferrines tetrasialylées de sorte que l'augmentation relative des isoformes mono ou désialylées dans le plasma est signe d'intoxication alcoolique.

Résultats normaux

Les résultats sont exprimés en unités internationales :

– ≤ 20 unités/L (60 mg/L) chez l'homme ;

– ≤ 25 unités/L (70 mg/L) chez la femme.

Intérêt

C'est surtout par l'entretien avec le patient, aidé si besoin de questionnaires spécifiques que le diagnostic d'abus d'alcool peut être porté.

Les marqueurs biologiques (VGM, gamma GT, CDT) ne sauraient constituer les seuls moyens du diagnostic. Ils ne sauraient non plus être demandés à l'insu du patient qui doit toujours être informé (notamment en médecine du travail) des raisons de leur prescription.

Ces marqueurs sont néanmoins utiles pour faire prendre conscience de l'abus d'alcool à un patient qui s'en préoccupe peu.

Ils facilitent le diagnostic de rechute.

Des trois marqueurs, le VGM est le plus long à s'installer et le plus lent à régresser.

La CDT est le marqueur le plus précoce et aussi le plus spécifique n'étant augmenté en dehors de l'alcoolisme que par la grossesse, les insuffisances hépatiques sévères et par une maladie génétique rare (< 1 % de la population générale), de la transferrine (allèle B).

Hidden page

Clinique

Adénomes à prolactine

Chez un(e) patient(e) souffrant d'hyperprolactinémie, une réponse négative est en faveur d'un adénome à prolactine plutôt que d'une tumeur hypophysothalamique non prolactinique.
Cette distinction n'est pas absolue ; il est des prolactinomes avec réponse positive.

Acromégalie

Dans l'acromégalie la GH est paradoxalement augmentée par la TRH (normalement la TRH ne stimule pas la sécrétion de GH). Une augmentation de la GH sous TRH de plus de 10 µg ou supérieure à 50 % des valeurs de base est en faveur du diagnostic d'acromégalie. Ce test peut être intéressant lorsque l'épreuve de freinage par l'hyperglycémie provoquée n'est pas démonstrative (*voir p. 184 GH*).

Remarque

Le test au TRH a été utilisé dans les affections thyroïdiennes, en dosant la TSH, pour confirmer une hyperthyroïdie (absence de réponse), distinguer une hypothyroïdie primaire (réponse explosive) d'une hypothyroïdie haute (réponse normale si hypothalamique, diminuée si hypophysaire). Le dosage ultrasensible de la TSH rend le test à la TRH obsolète dans cette indication.

TRIGLYCÉRIDES

Esters du glycérol, les triglycérides du plasma ont une double origine : exogène (aliments) et endogène (synthèse hépatique).

Valeurs usuelles

< 1,7 mmol/L (1,40 g/L)

Facteurs de conversion :

– g × 1,143 = mmol

– mmol × 0,875 = g/L

Clinique

Hypertriglycéridémies primitives

– Elles comprennent : l'hyperlipémie exogène par déficit en protéine lipase (type I de la classification de Frederickson), l'hypertriglycéridémie endogène (type IV de la classification de Frederickson), l'hypertriglycéridémie mixte (endogène et exogène) de type V et l'hyperlipidémie combinée de type IIB.

– L'hypertriglycéridémie exogène ou de type I est exceptionnelle (1 cas sur 1 million). Due à un défaut d'activité de la lipoprotéine lipase, elle se manifeste lors des décompensations que déclenchent les écarts diététiques, par des douleurs abdominales, une hépatomégalie, une xanthomatose éruptive. L'hypertriglycéridémie est très importante dépassant 18 g/L (20 mmol/L). L'hyperchylomicronémie est bien visible après séjour du sérum pendant 24 heures à + 4 °C. Un traitement d'urgence s'impose (jeûne, arrêt de l'alcool, traitement d'un éventuel diabète) pour éviter une pancréatite aiguë.

– L'hypertriglycéridémie endogène (type IV), fréquente, se traduit par une élévation importante et isolée des triglycérides se situant entre 2 et 10 g/L (12 mmol/L). Elle constitue un risque de pancréatite et, dans la mesure seulement où elle s'associe à une hypercholestérolémie, d'athérosclérose. Elle est due à une hyperproduction de VLDL. Les poussées sont le plus souvent provoquées par l'alcool ou l'abus de glucides.

– L'hypertriglycéridémie de type V, très rare, associe une hypertriglycéridémie liée à un excès de VLDL et une hyperchylomicronémie.

– L'hyperlipidémie combinée familiale de type IIB, très fréquente, associe une hypertriglycéridémie modérée, inférieure à 5 mmol/L et une hypercholestérolémie. Le cholestérol des LDL et l'apolipoprotéine B sont élevés. L'hypertriglycéridémie fluctue d'un examen à l'autre, avec tantôt un sérum clair, tantôt un sérum lactescent.
– Cette forme s'associe souvent à une obésité androïde avec insulinorésistance et une HTA. Ce « syndrome X » (ou métabolique) qui se situe aux frontières du diabète non-insulinodépendant est aggravé par l'alcool. L'hypertriglycéridémie y constitue un facteur de risque indépendant.

Hypertriglycéridémies secondaires

Une hypertriglycéridémie de l'ordre de 2 à 3 g/L (2,3 à 3,4 mmol/L) est fréquente dans les diabètes mal équilibrés, les pancréatites, l'alcoolisme aigu, le syndrome néphrotique.

TRI-IODOTHYRONINE (T3)

Deuxième hormone thyroïdienne, la tri-iodothyronine (T3) résulte pour l'essentiel (80 %) de la monodésiodation de la T4 par les tissus périphériques (foie, rein, muscles, cerveau). Seule une petite partie de la T3 (à peine 20 %) est sécrétée directement par le corps thyroïde.

La T3 inverse, isomère inactif de la T3, est issue également de la conversion extrathyroïdienne de la T4 mais sous l'action d'une autre monodéiodase.

Comme la T4, la T3 est liée à des protéines porteuses, essentiellement la *Thyroxin Binding Globulin* ou TBG dont la concentration varie en fonction de multiples facteurs. C'est donc la T3 libre qui est dosée.

Valeurs usuelles

À faire préciser par le laboratoire car elles varient en fonction des techniques utilisées.

En moyenne :

– pour la T3 totale : de 0,7 à 1,6 µg/L (1 à 2,5 nmol/L) ;

– pour la T3 libre : de 2 à 5,6 ng/L (3 à 8,5 pmol/L).

Facteurs de conversion :

– T3 totale : $\mu g \times 1{,}5 = nmol$ T3 libre : $ng \times 1{,}5 = pmol$

$nmol \times 0{,}65 = \mu g$ $pmol \times 0{,}65 = ng$

Clinique

Le dosage de la T3 est rarement indiqué. Il n'est utile que si l'on soupçonne une hyperthyroïdie à T3, situation peu fréquente. Dans ce cas, la T4 libre est normale alors que la TSH est abaissée.

Il n'y a pas lieu de doser la T3 plutôt que la T4 libre pour adapter les doses de thyroxine chez un patient traité pour hypothyroïdie.

Remarque

Chez les patients en proie à une maladie sévère et/ou hospitalisés depuis longtemps, la T3 est souvent basse. Ce syndrome de « basse T3 » est caractérisé par une baisse de la concentration plasmatique de FT3 due à une accentuation de la conversion périphérique de T4 en T3 reverse (rT3) dépourvue d'activité hormonale. La T3 est diminuée au profit de la rT3. La TSH est normale.

Hidden page

Remarque

Le dosage des troponines n'est pas nécessaire au diagnostic d'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST.

En l'absence de décalage du segment ST l'élévation des troponines, chez un patient souffrant d'un syndrome coronarien aigu, permet de porter le diagnostic d'infarctus du myocarde ST (-).

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Urée marquée au carbone 14 (Épreuve respiratoire à l') ☛ ***Helicobacter pylori***

URÉE SANGUINE

Le dosage de l'urée sanguine est encore demandé pour objectiver une insuffisance rénale, bien que cette mesure soit peu sensible, l'urée sanguine ne dépassant les limites de la normale que pour une réduction néphronique de plus de moitié.

Valeurs usuelles

Entre 2,5 et 10 mmol/L (soit de 0,10 à 0,50 g/L).

Facteurs de conversion :
- *g × 16,67 = mmol*
- *mmol × 0,06 = g*

Clinique

Au cours de l'insuffisance rénale organique, l'élévation de l'urée et de la créatinine va de pair.

Au cours des insuffisances rénales fonctionnelles (ou prérénales), il est habituel de constater une élévation proportionnellement plus importante de l'urée que de la créatinine, et le rapport urée/créatinine est > 100 en notation molaire.
En cas d'insuffisance hépatocellulaire, les chiffres d'urée sont à la limite inférieure ou en dessous des valeurs usuelles.

Remarque
Les Anglo-Saxons n'expriment pas l'urée en g/L mais en mg d'azote uréique (BUN ou *Blood Urea Nitrogen*) qu'il faut multiplier par deux pour obtenir l'urée en g/L.

URÉE URINAIRE

Malcommode, le dosage de l'urée urinaire est peu utilisé. Il est pourtant susceptible de fournir des renseignements intéressants dans quelques situations particulières.

Précautions de prélèvement

Urines de 24 heures recueillies sur *Merseptyl*.

Valeurs usuelles

Il importe de distinguer la mesure du débit uréique de celle de la concentration urinaire.
En régime stable, en l'absence de fièvre, de traumatisme, d'hémorragie, le débit uréique quotidien est égal aux apports alimentaires (6 g de protides fournissent 2 g d'urée et 1 g d'azote uréique urinaire). Il varie chez l'adulte, selon l'alimentation, entre 250 et 500 mmol/24 heures (entre 15 et 30 g/24 heures) ou plus précisément de 380 mmol d'urée par 24 heures, chez un adulte de 70 kg, prenant 1 g/kg de protides par jour (ration optimale) à 760 mmol chez le même adulte prenant 2 g de protides par kg.
La concentration uréique, exprimée en litre, varie en fonction du volume de la diurèse. Des valeurs de 5 à 20 g/L (80 à 330 mmol/L) sont courantes.

Clinique

Régime hypoprotidique

La production quotidienne d'urée étant proportionnelle aux apports de protéines alimentaires, le débit uréique par 24 heures permet de suivre le régime d'un patient souffrant d'une insuffisance rénale chronique. Lorsque la clairance de la créatinine est réduite de moitié ou davantage, la majorité des auteurs s'accorde à recommander une restriction en protéines de façon à maintenir les apports en dessous de 0,8 g/kg/jour, soit moins de 300 mmol d'urée/24 h.

Hidden page

VALPROATE DE SODIUM (DÉPAKINE) : DOSAGE DU ☛ ANTIÉPILEPTIQUES
VHC (DÉTECTION DE L'ARN VIRAL) DU VIRUS DE L'HÉPATITE C ☛ HÉPATITE VIRALE C

VIH (VIRUS DE L'IMMUNODÉFICIENCE HUMAINE) SÉRODIAGNOSTIC DE L'INFECTION VIH – CHARGE VIRALE

VIH est l'agent du sida. C'est un rétrovirus (c'est-à-dire un virus à ARN qui pour se multiplier doit s'intégrer dans l'ADN de la cellule hôte), ayant un tropisme pour les lymphocytes T4 (CD4).

Isolement du virus

L'isolement du virus à partir des lymphocytes T du patient mis en culture n'est pas une technique de routine.
Le virus est mis en évidence dans les surnageants par la détection de l'activité transcriptase inverse et (ou) d'antigènes viraux.
Cette technique est longue (six semaines), complexe et coûteuse.
Elle est réservée au diagnostic de l'infection VIH chez les nouveau-nés de mère positive chez lesquels le diagnostic sérologique est impossible du fait de la présence d'anticorps maternels.

Antigène p24

L'antigène p24 que la réplication virale libère dans le sang et le LCR apparaît dans le sérum 2 à 3 semaines après l'infestation, avant les anticorps. Il disparaît après la primo-invasion pour ne réapparaître qu'au stade du sida. On le détecte en Elisa. Valeur seuil de l'ordre de 20 µg/mL.

Sérologie

La mise en évidence d'anticorps anti-HIV en Elisa est simple, sensible, et détecte les anticorps anti-VIH1 et VIH2. Elle ne permet pas de reconnaître l'infection à VIH à son tout début, car la séroconversion n'intervient généralement qu'entre trois et six semaines (jusqu'à trois mois) après la contamination.
Une sérologie positive doit toujours faire l'objet d'une confirmation ; c'est d'ailleurs une obligation réglementaire.

L'immuno-empreinte est la technique la plus utilisée pour cette confirmation. Elle révèle non plus les anticorps totaux mais différents anticorps dirigés contre les différentes protéines du virus : protéines virales séparées par électrophorèse et transférées sur des bandelettes de nitrocellulose (Western-blot) ou protéines recombinantes déposées sur une membrane de *Nylon*.
Le test est positif si le sérum contient au moins une bande correspondant à un anticorps anti-protéines de core, anti-gag (anticorps anti-p24 ou p55) ou anti-pol (anticorps anti-p34 ou p64) et une bande correspondant à un anticorps dirigé contre l'une des protéines de l'enveloppe (anti-Gp41, Gp120 ou Gp160). Si le sérum ne contient que des anticorps dirigés contre une seule classe de protéines, il est dit indéterminé.
L'existence d'une séroconversion témoigne d'une infestation, et les sujets chez lesquels on la découvre doivent être considérés comme des porteurs du virus.

Marqueurs et surveillance de l'infection à VIH

Plusieurs marqueurs ont été utilisés pour suivre les progrès de l'infection :
- l'antigène p24 ;
- la bêta 2 microglobuline, marqueur de l'activation lymphocytaire dont l'élévation au-dessus de 3 mg/L est de mauvais pronostic ;
- la néoptérine, etc.

Aujourd'hui sont pris en compte :
- la décroissance des lymphocytes CD4 (« T4 »), l'un des meilleurs éléments de pronostic, étroitement corrélée avec l'apparition des infections opportunistes ;
- le dosage de l'ARN viral dans le plasma par amplification génomique (PCR) ou hybridation moléculaire avec amplification du signal (ADN « branché »), dite mesure de la charge virale.

La charge virale constitue un marqueur prédictif indépendant des autres marqueurs biologiques, et plus précoce que la diminution des CD4. Elle guide le traitement.
Voir charge virale p. 94.

pleine de mégaloblastes. La vitamine B12 est effondrée. La fibroscopie montre une atrophie gastrique en aires nacrées.

– Les gastrectomies totales (surtout après 10 ans), ou subtotales (lorsque le moignon s'atrophie secondairement), les malabsorptions, sont également cause d'anémies mégaloblastiques par carence en facteur intrinsèque (gastrectomies) ou en vitamine B12 (malabsorptions).

Hypervitaminémie B12

L'augmentation de la concentration sérique de la vitamine B12 est fréquente dans l'alcoolisme chronique, quasi constante dans la leucémie myéloïde chronique.

Test de Shilling

Ce test, qui n'est plus guère utilisé, consiste à suivre la destinée d'une petite dose orale de vitamine B12 marquée au cobalt radioactif, après avoir saturé la moelle par une injection de vitamine B12 froide. Normalement, la vitamine B12 marquée est absorbée puis éliminée dans les urines et une élimination urinaire supérieure à 10 % de la vitamine B12 ingérée traduit une absorption digestive normale.

Lorsque moins de 10 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans l'urine, c'est que la vitamine B12 n'a pas été absorbée.

Le test peut être pratiqué avec et sans facteur intrinsèque (FI). Si, le test de Schilling avec prise orale de facteur intrinsèque est normal, on est en présence d'un défaut de sécrétion gastrique du facteur intrinsèque : maladie de Biermer, gastrectomie totale, etc.

Lorsque l'absorption de la vitamine B12 est réduite même quand elle est couplée au facteur intrinsèque, on est en présence d'un trouble de l'absorption intestinale du complexe vitamine B12-FI. Il peut s'agir :

– d'une insuffisance pancréatique externe ;
– d'une résection iléale étendue ;
– d'une colonisation bactérienne chronique du grêle (CBCG).

VITAMINE D

La vitamine D se trouve sous deux formes, le cholécalciférol (vitamine D3), substance synthétisée dans la peau sous l'influence des rayons UV (80 % de la vitamine D), et l'ergocalciférol, substance apportée par l'alimentation (20 % de la vitamine D).

Deux hydroxylations sont nécessaires pour les rendre actives. La première a lieu dans le foie et conduit au 25-hydroxycholécalciférol ou 25-OHD3. la seconde a lieu dans le rein et donne, le 1,25 déhydrocholécalciférol ou 1,25 (OH)2D3 qui constitue la forme active de la vitamine D.

C'est le 25-OHD3 qui est dosé dans le sérum. Le dosage du 1,25 (OH)2D3 est possible mais n'est pas entré dans la pratique courante.

La vitamine D se comporte comme une hormone. Elle régule le bilan calcique en favorisant l'absorption intestinale du calcium et en diminuant l'élimination du calcium dans les urines.

Précautions de prélèvement

Arrêter au préalable tout traitement par le phénobarbital, la phénylhydantoïne, les corticoïdes qui diminuent le taux de 25-OHD3. Doser rapidement.

Valeurs usuelles

– Chez l'enfant et l'adulte jeune : entre 15 et 40 µg/L.

– Chez les sujets de plus de 65 ans : entre 10 et 20 µg/L.

Tenir compte des variations saisonnières (concentrations plus faibles en hiver qu'en été) et géographiques (fonction de l'ensoleillement), de traitements par les corticoïdes, le phénobarbital et la phénytoïne (qui abaissent les concentrations).

– 1,25 $(OH)_2$ D 3 : entre 20 et 50 ng/L.

Clinique

La carence en vitamine D entraîne une ostéomalacie.

Rachitisme

La concentration de vitamine D est effondrée dans le rachitisme commun du nourrisson (ostéomalacie de l'enfant) qui se reconnaît au retard de fermeture des fontanelles, aux nodo-

sités chondro-costales, et aux bourrelets métaphysaires. Y penser chez les enfants provenant de pays où l'ensoleillement est beaucoup plus important qu'en France.

Ostéomalacie

Chez l'adulte, l'ostéomalacie s'observe pour des concentrations de vitamine D inférieures à 5 ng/mL. Elle se traduit par des douleurs osseuses, une asthénie musculaire, des fissures de Looser-Milkman.

La carence vitaminique résulte soit d'un manque d'exposition solaire, soit d'un trouble de l'absorption de la vitamine : maladie de Crohn, résections iléales étendues, etc. Elle est parfois liée à une hépatite chronique, à un traitement par les anticonvulsivants ou à une grande obésité.

La carence vitaminique entrave l'absorption calcique d'où une hypocalcémie (avec hypocalciurie) qui stimule la sécrétion de PTH laquelle provoque une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, et une augmentation de la résorption osseuse.

Pour certains l'hypovitaminose D est un facteur d'ostéoporose féminine au-dessous de 30 ng/mL (l'augmentation de la sécrétion de PTH est rendue responsable de la baisse de la densité osseuse).

Remarques

Aliments riches en vitamine D : les poissons gras (sardine, saumon, etc.) et les produits laitiers enrichis en vitamine D.

Le dosage de la vitamine D confirme facilement le diagnostic d'intoxication par la vitamine D qui, hélas, s'observe encore.

VITESSE DE SÉDIMENTATION DES HÉMATIES

La sédimentation des hématies dans un tube vertical (tube de Westergren) est influencée par divers facteurs, parmi lesquels la concentration plasmatique des protéines impliquées dans l'inflammation et les immunoglobulines sériques.
Mais si cet examen simple et peu coûteux reste très demandé, il n'est pas toujours facile à interpréter et les cas où une VS augmentée isolée reste inexpliquée ne sont pas rares (20 %).

Précautions de prélèvement

Prélèvement de 1,6 mL de sang dans une seringue contenant 0,4 mL d'une solution de citrate à 3,8 % ; de préférence au laboratoire et de préférence à jeun. La mesure se fait en automate.

Valeurs usuelles

Après 1 heure (en mm) :

	Homme	Femme
Jeune	< 15	< 20
65 ans	< 20	< 25

Bien que classiques, les mesures de la VS à la 2[e] et à la 24[e] heure sont inutiles car elles n'apportent pas plus de renseignements qu'une mesure unique à la 1[re] heure.
La mesure de la VS n'est pas pratiquée pendant la grossesse car elle est régulièrement élevée à partir du 2[e] trimestre ; un chiffre de 40-50 mm est habituel.
La VS augmente avec l'âge. Il est dit parfois que la valeur normale de la VS est grossièrement égale à la moitié de l'âge (35 mm pour un âge de 70 ans).

Clinique

La VS est augmentée dans tous les états inflammatoires quelle qu'en soit la cause : maladies infectieuses ou rhumatismales, connectivites, cancers, nécroses tissulaires, etc.
Dans ces cas l'accélération de la VS est corrélée avec l'augmentation des « protéines dites de l'inflammation » (haptoglobine, orosomucoïde, etc.), à l'exception toutefois de la C-réactive protéine.

Les gammapathies monoclonales sont parmi les affections qui donnent les VS les plus élevées. C'est pourquoi il est de règle de rechercher un myélome, une maladie de Waldenström, éventuellement un lymphome B, chaque fois que la VS dépasse 120 mm.
Les élévations polyclonales des immunoglobulines, qui traduisent l'hyperstimulation du système immunitaire, sont également la cause de VS augmentées : hépatites chroniques, lupus, infection à VIH, cryoglobulinémies mixtes, glomérulonéphrites à dépôts d'IgA, etc.

Remarques

De nombreux patients âgés ont une VS élevée sans cause apparente. Toutefois, on ne retiendra cette possibilité qu'après avoir éliminé une maladie de Horton.

La VS dépend non seulement de facteurs plasmatiques mais aussi de facteurs érythrocytaires (nombre de globules rouges, agglutination, formation des rouleaux, etc.) :

- ainsi est-elle augmentée en cas d'anémie (× 2 ou 3), très diminuée dans les polyglobulies (1 à 2 mm) ;
- elle est augmentée dans l'anémie de Biermer car les macrocytes sédimentent rapidement en raison de leur taille ; elle est diminuée à l'inverse dans les anémies microcytaires.

Quelques situations ralentissent la VS : l'hyperviscosité qui complique certains myélomes, l'existence d'une cryoglobulinémie, la baisse de l'haptoglobine qui traduit une hémolyse intravasculaire.

Hidden page

Hidden page

Hidden page

INDEX GÉNÉRAL

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

Hidden page

250 examens de laboratoire

Prescription et interprétation

René Caquet

10e édition

Chaque année, apparaissent de nouveaux moyens de diagnostic et de traitement modifiant la manière de comprendre et d'appréhender les maladies.

Cette 10e édition, totalement actualisée, reste dans la continuité des précédentes qui ont fait de cet ouvrage l'instrument de pratique quotidienne et donne ainsi au praticien tout ce qu'il faut savoir pour prescrire les analyses médicales et interpréter les résultats. Il inscrit chaque examen dans une démarche diagnostique qui privilégie cet examen comme étant plus sûr ou le déconseille s'il est inadapté par rapport à d'autres procédés biologiques ou d'imagerie.

Entièrement revu, cet ouvrage présente de manière simple près de 250 examens de laboratoire regroupés par type d'analyses (biochimie, hématologie, immunologie, parasito/virologie) et présentés sous forme de fiches classées par ordre alphabétique à l'intérieur de chaque type. Chaque fiche précise, pour chaque examen, le but, le mode de prélèvement, les valeurs normales et cliniques (valeurs pathologiques) et leur interprétation.

Dans cette 10e édition ont été introduites de nouvelles analyses telles que les peptides natriurétiques de type B (BNP), les D-Dimères et les mutations G20210A du gène de la prothrombine.

L'ouvrage contient également les références médicales opposables relatives aux examens biologiques et a été complété par un index des pathologies qui en facilite l'usage pour le praticien qui dispose d'un outil de travail indispensable et efficace.

L'auteur

René Caquet est professeur honoraire de médecine interne à l'université Paris XI, et responsable d'un module d'enseignement à la faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry.

978-2-294-70061-3

